Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Beitrag zur Klinik und operativen Therapie des Stein-Leventhal-Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Strasser
aus Freiburg

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0021

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Beitrag zur Klinik und operativen Therapie des Stein-Leventhal-Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Strasser
aus Freiburg

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. König
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

An dieser Stelle gebührt herzlicher Dank Herrn Oberarzt Professor Dr. P.A. König, dessen stets rasche und gründliche Beratung mir während der Durchführung der Untersuchung eine sehr zuverlässige und wertvolle Unterstützung war.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
I. Definition des Stein-Leventhal - Syndroms .	1
II. Fragestellung der Untersuchung	2
B. LITERATURAUSWERTUNG ZUM STEIN-LEVENTHAL-SYNDROM	3
I. Klinische Symptome und gynäkologischer Befund	3
II. Histopathologie	7
III. Diagnostik und differentialdiagnostische Untersuchungen	12
IV. Therapie des Stein-Leventhal - Syndroms . .	19
V. Ätiologie des Stein-Leventhal -Syndroms . .	22
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	29
I. Krankengut	29
II. Anamnese und gynäkologischer Befund bei der stationären Aufnahme zur Keilexzision . .	29
III. Ergebnisse der Hormonbestimmungen . . .	36
IV. Histopathologische Befunde	40
V. Erfolg der Keilexzision	41
VI. Beurteilung der eigenen Ergebnisse . . .	49
VII. Zur Psychosexualität der Patientinnen mit Stein-Leventhal - Syndrom	53
D. ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN	55
E. ZUSAMMENFASSUNG	57
F. LITERATURVERZEICHNIS	59

A. EINLEITUNG

I. DEFINITION DES STEIN - LEVENTHAL - SYNDROMS

STEIN u. LEVENTHAL beschrieben 1935 erstmals das nach ihnen benannte Syndrom in einer Untersuchung von 7 Fällen mit dem Symptomenkomlex:

1. Polyzystisch vergrößerte Ovarien
2. Oligomenorrhoe / Sekundäre Amenorrhoe
3. Sterilität.

Neben diesen Hauptsymptomen wurden bereits in ihrer Veröffentlichung weitere Merkmale beschrieben, deren Zahl durch spätere Untersucher noch erweitert wurde. Diese zusätzlichen Kennzeichen - wie Hirsutismus, Adipositas oder Hypoplasie der Mammae - sind weder regelmäßig vorhanden noch spezifisch für diese Erkrankung und zur Sicherung der Diagnose nicht geeignet. Bei starker Ausprägung der Nebenbefunde wird die diagnostische Abgrenzung gegenüber anderen endokrinen Störungen erschwert. Die Konturen dieses Krankheitsbildes scheinen im gleichen Maße an Schärfe zu verlieren, in dem die über dieses Syndrom veröffentlichten Arbeiten zunehmen; bei der verwirrenden Verschiedenheit der Angaben zu Ätiologie, Symptomatologie und besonders zur diagnostischen Bedeutung von Hormonbestimmungen hat die Frage "Gibt es ein STEIN-LEVENTHAL - Syndrom?" im Titel einer Untersuchung von ROBERTS u. HAINES (1960) ihre Berechtigung.

Die von den Erstbeschreibern aus diagnostischen Gründen durchgeführte Keilexzision (KE) aus den Ovarien erwies sich als therapeutisch wirksam und blieb eine erfolgreiche Behandlungsmethode. Die Sterilität bei STEIN-LEVENTHAL - Syndrom (SLS) wird in der Mehrzahl der Fälle durch KE behoben und ist daher prognostisch günstig zu beurteilen. Der Wirkungsmechanismus des operativen Eingriffes ist unbekannt, solange die Ätiologie des Krankheitsbildes noch ungeklärt ist.

Früher wurden mechanische Faktoren, wie die Verdickung der Tunica albuginea, als Ursache des SLS angesehen. Diese Erklärungsversuche wurden durch Ergebnisse experimenteller Untersuchungen ergänzt. Mit Hilfe biochemischer und histo-

chemischer Reaktionen wurden Abweichungen im Steroid-Stoffwechsel des STEIN-LEVENTHAL - Ovars nachgewiesen, deren wahrscheinliche Ursache in Enzymdefekten zu sehen ist. Die Entfernung eines Gewebekeils aus den Ovarien scheint die Stoffwechselstörung zu korrigieren, da meist wenige Wochen danach eine Rückbildung der Symptome erfolgt.
Durch Anwendung des ovulationsauslösenden Clomiphens kann auch der nicht auf Operationen eingerichtete Arzt eine aussichtsreiche Sterilitätsbehandlung bei SLS erzielen. Bisher ist die Zahl der untersuchten Fälle noch zu gering, und der Beobachtungszeitraum noch zu kurz, um die Vorteile der medikamentösen gegenüber der operativen Therapie abzuwägen.

II. FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

Die heutigen Kenntnisse über dieses Krankheitsbild werden durch eine Auswertung der Literatur zusammengefaßt. Diagnostische Maßnahmen und die Problematik der Ätiologie werden ausführlich erörtert. Nach der Übersicht über den Stand der Erforschung des SLS werden die Ergebnisse einer katamnestischen Untersuchung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorgetragen. Von 1957-1967 wurden hier 55 Patientinnen mit Verdacht auf SLS laparotomiert. Die Angaben zur Anamnese sowie die klinischen Symptome und der gynäkologische Befund werden zusammen mit den Ergebnissen der Hormonbestimmungen und dem histologischen Befund tabellarisch zusammengefaßt. Eine postoperative Erfassung war nur bei 47 Patientinnen möglich. Sie wurden in einer auf Lochkarten übertragenen Fragebogen-Aktion über den postoperativen Verlauf befragt.
Diese Untersuchung soll prüfen, ob eine prognostische Aussage über den Erfolg der KE vor dem operativen Eingriff aus klinischen Befunden, Hormonbestimmungen oder aus der histologischen Begutachtung des exzidierten Ovarialgewebes möglich ist. Es stellt sich somit die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen präoperativen Befunden und Ergebnissen der histologischen Beurteilung mit dem Erfolg der KE festgestellt werden kann.
Die Operationserfolge an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen werden Resultaten anderer Kliniken und den bisher vorliegenden Untersuchungen über Erfahrungen mit Clomiphen gegenübergestellt.

B. LITERATURAUSWERTUNG ZUM STEIN-LEVENTHAL - SYNDROM

I. KLINISCHE SYMPTOME UND GYNÄKOLOGISCHER BEFUND

Die klinischen Symptome bei den Patientinnen mit SLS erlauben bei Beachtung von Anamnese und gynäkologischem Befund in den meisten Fällen, die Verdachtsdiagnose zu stellen. STEIN u. LEVENTHAL haben in der ersten Beschreibung des nach ihnen benannten Syndroms (1935) folgende Symptomatologie mitgeteilt:

1. Sekundäre Amenorrhoe oder unregelmäßige Menstruationsblutungen
2. Primäre oder sekundäre Sterilität
3. Beiderseitige Vergrößerung und polyzystische Veränderung der Eierstöcke.

Die folgenden Veränderungen konnten sie nicht in allen Fällen nachweisen:

4. Hypoplasia uteri
5. Hypoplastische derbe Mammae in Fällen mit lange bestehender Amenorrhoe
6. Anzeichen einer Virilisierung:
   Zurückweichen der Kopfbehaarung im Schläfenbereich;
   Abnorm starke Körperbehaarung - insbesondere im Gesicht und im Genitalbereich;
   Meist unauffälliges äußeres Genitale, in manchen Fällen Klitorishypertrophie.

Die zur histologischen Untersuchung der Ovarien durchgeführte KE hat bei allen 7 Fällen, die STEIN u. LEVENTHAL in der oben zitierten ersten Publikation beschrieben, zur Normalisierung des Zyklus geführt. Damit erwies sich dieser zunächst diagnostische Eingriff als therapeutische Maßnahme, der die meist erfolglose Hormontherapie künftig ersetzte.

1.Sekundäre Amenorrhoe oder unregelmäßige Menstruationsblutungen

Über die Blutungsanomalien liegen unterschiedliche Angaben vor. LEVENTHAL (1958) macht darauf aufmerksam, daß die Menstruationsanamnese recht variabel sein kann und in direktem Zusammenhang mit der Dauer der Störung und dem Grad der pathologischen Veränderungen im Ovar steht. So gehen der sekundären Amenorrhoe oft eine normale Menarche und unauffällige Menstruationszyklen voraus. Dann treten Unregelmäßigkeiten auf; in anderen Fällen sind sie von Anfang an vorhanden und führen über eine Verlängerung der Blutungsintervalle, d.h. über eine Oligomenorrhoe zur sekundären Amenorrhoe.
INGERSOLL (1957) fand bei 5 von 37 Fällen Meno- und Metrorrhagien, die auch von anderen Autoren mit zur Symptomatologie des SLS gerechnet werden (ELLET u. BARNES, 1957; AXELROD u. GOLDZIEHER, 1962; ISRAEL u. RAKOFF, 1965).
Ovulationen treten nicht oder nur als seltene Ausnahme auf: Bei der Untersuchung von 40 Fällen fanden EVANS u. RILEY (1960) 3 Frauen, deren BT-Kurve einen Temperaturanstieg zeigte, bei einigen weiteren fanden sie Corpora lutea bzw. Corpora albicantia bei der histologischen Untersuchung des Ovarialgewebes, sodaß bei diesen Frauen schon etliche Ovulationen vor der KE stattgefunden haben mußten. 3 ihrer Patientinnen hatten eine primäre Amenorrhoe.

2. Primäre oder sekundäre Sterilität

LEVENTHAL (1958) hat betont, daß alle Blutungstypen bei diesem Syndrom durch konstant anovulatorische Zyklen gekennzeichnet sind. Diese lassen sich durch Anlegen von Basaltemperatur-Kurven (BT-Kurven) verifizieren. Daneben ist ein ständiger Östrogen-Effekt im Zellbild des Vaginalabstriches sowie durch die bioptische Untersuchung des Endometriums, das regelmäßig den Zustand einer beginnenden Proliferationsphase aufweist, festzustellen. Die Ausbildung einer Sekretionsphase erfolgt erst nach einer Ovulation und Gestagen-Produktion und wird bei SLS nicht beobachtet. Die Blutungsanomalien mit anovulatorischen Zyklen bedingen eine primäre oder sekundäre Sterilität. Ein Teil der verheirateten Patientinnen sucht aus diesem Grunde die gynäkologische Sprechstunde auf.

3. Beiderseitige Vergrößerung und polyzystische Veränderung der Eierstöcke

Der Nachweis von bilateral vergrößerten Ovarien ist nach LEVENTHAL (1958) der "Schlüssel zur Diagnose".
Nach PRUNTY, BOOKS u. MATTINGLY (1958) kann eine geringe Vergrößerung der Ovarien, die im Einzelfall sogar fehlen kann, für die Diagnose SLS ausreichen, während STEIN die doppelseitige Vergrößerung der Eierstöcke als obligaten Bestandteil des Symptomenkomplexes bezeichnet. Auch BLEWETT (1961) berichtet über 10 Patientinnen, die in 6 Fällen nach kE konzipierten, obwohl nur bei 2 Frauen doppelseitig vergrößerte Ovarien vorgelegen haben. Aus diesem Grunde vermutete BLEWETT, daß dieses Syndrom bei vielen Patientinnen übersehen wird, weil man sich nur bei vergrößerten Eierstöcken zur Operation entschließt. Doch blieben günstige Operationsergebnisse bei normal großen Ovarien Ausnahmen. JONES (1962) hat bei einer Untersuchung von 17 Fällen bei allen Patientinnen vergrößerte Ovarien mit einer Volumenvermehrung auf wenigstens doppelte Normalwerte festgestellt.

4. Hypoplasie der Mammae

Eine Hypoplasie und derbe Konsistenz der Mammae wird zuweilen beobachtet. Nach lange bestehender Amenorrhoe ist dieser Befund häufiger und deutlicher ausgeprägt (STEIN u. LEVENTHAL, 1935).

5. Anzeichen einer Virilisierung

Einen breiten Raum in der Diskussion des Krankheitsbildes nehmen die häufig zu beobachtenden Vermännlichungserscheinungen ein. Hirsutismus beobachteten PLATE (1951), ELLET u. BARNES (1957) sowie LEVENTHAL (1958) in 50% ihrer Fälle, GREENBLATT (1953) bei allen 10 beschriebenen Fällen, PHILIPP u. STANGE (1954) bei 6 von 30 Patientinnen, EVANS u. RILEY (1960) bei 18 unter 40 Frauen, davon mußten sich 4 Patientinnen rasieren. ISRAEL u. RAKOFF (1965) betonen, daß der Hirsutismus bei SLS im Gegensatz zu anderen virilisierenden Krankheitsbildern meist gering ausgeprägt ist. Nach ihren Erfahrungen findet sich oft ein daunenartiger Flaum ("fussy down") an Kinn und Oberlippe

sowie in manchen Fällen Behaarung über dem Brustbein und periareolär, häufiger eine virile Schamhaargrenze.
Eine Rückbildung der Vermännlichungserscheinungen nach KE beobachteten CULINER u. SHIPPEL (1949), MEAKER (1950), SIEGLER (1952), BURGER u. DUBRAUSZKY (1953). JACKSON u. DOCKERTY (1957) sahen bei keinem ihrer Fälle eine vollständige Rückbildung des Hirsutismus, 4 Patientinnen beobachteten jedoch nach der Operation ein Dünnerwerden der Haare und eine Verminderung der Haarpigmentierung.

6. Sonstiges

Zu den weiteren Symptomen, die im Zusammenhang mit dem SLS beschrieben wurden, aber nicht regelmäßig ausgebildet sind, zählt die Adipositas (HEIZER, 1953; STANGE, 1957; EVANS u. RILEY,1958; FRADIN, ISIDOR u. DELHOMME, 1965; WARFIELD u. SHERER, 1965; VILLAR, AUDIT u. BERNARD, 1965). Nachdem auch LEVENTHAL die Fettleibigkeit anfangs als fakultatives Zeichen des Krankheitsbildes ansah, schreibt er 1958, daß bei Betrachtung eines größeren Krankengutes keine deutliche Häufung der Adipositas vorhanden sei.
Wenige Untersucher haben bisher die psychische Situation der Patientinnen mit dem Symptomenkomplex der polyzystischen Ovarien genauer beschrieben. PHILIPP u. STANGE (1954) haben bei ihren Explorationen festgestellt, daß die meisten Patientinnen jeglichen geschlechtlichen Verlangens entbehren und keinerlei Empfindungen beim Coitus kennen. Nach diesen Autoren hatten gelegentlich Sterilität, Fehlen der Menses, Störungen der Vita sexualis sowie die Vermännlichungserscheinungen Depressionen oder Minderwertigkeitsgefühle ausgelöst. Dieselbe Darstellung gibt STANGE (1957) in einer späteren Publikation. Auch JACKSON u. DOCKERTY (1957) fanden bei einer Analyse von 43 Fällen an der Mayo-Klinik gehäuft depressive Verstimmungszustände.

II. HISTOPATHOLOGIE

1. Extraovarielle pathologische Veränderungen

a) Hypophyse

Die Autopsie ergab bei Frauen mit SLS eine knotige Vermehrung von basophilen Zellen im Hypophysen - Vorderlappen (SOMMERS u. WADMANN, 1956).

b) Nebennierenrinde (NNR)

Durch PERLHOFF u. Mitarb. (1958) war bei einigen Fällem von NNR-Hyperplasie eine Zystenbildung im Ovar sowie eine Hyperplasie der Thekazellen und Stromaluteinisierung beschrieben worden, sodaß nach der primären histologischen Veränderung gefragt wurde.
(LEVENTHAL (1962) konnte bei 2 Fällen mit SLS keinen Anhalt für eine Hyperplasie der NNR bei der histologischen Untersuchung feststellen. Auch BENEDICT u. Mitarb. (1962) fanden keine spezifischen morphologischen Veränderungen im NNR-Gewebe bei Patientinnen mit dem Symptomenkomplex der polyzystischen Ovarien und Hirsutismus. Diese Ergebnisse stellen die Vermutung anderer Autoren in Frage, daß Hirsutismus und andere Symptome bei SLS aufgrund einer NNR - Dysfunktion auftreten (GALLAGHER u. Mitarb., 1958; PERLHOFF u. CHANNICK, 1959).

c) Uterus

1957 haben JACKSON u. DOCKERTY eine Nachuntersuchung von 43 Frauen, die von 1909 - 1954 mit der von STEIN u. LEVENTHAL beschriebenen Symptomatik an der MAYO-Klinik beobachtet wurden, angestellt. Bei 16 dieser Patientinnen (37%) entwickelte sich ein Endometrium - Karzinom. Daher wurde die KE bei SLS von verschiedenen Untersuchern zum Zwecke der Karzinom - Prophylaxe gefordert. Über ein Zusammentreffen von Adenokarzinom des Endometriums und SLS

hatten bereits 1953 VERE u. DEMPSTER berichtet, 1965 erfolgte eine erneute Mitteilung über einen solchen Fall (LIMA u. Mitarb.)
STEIN u. LEVENTHAL haben eine Kombination von SLS und Korpus-Karzinom niemals beobachtet (LEVENTHAL, 1958). Nach diesen Autoren besteht kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen dem bei Patientinnen unter 40 Jahren ungewöhnlichen Endometrium-Karzinom und dem seltenen SLS.

2. Histopathologie des Ovars

1. Makroskopisches Bild

Das fast einheitliche makroskopische Bild der Ovarien wurde von STEIN u. LEVENTHAL 1935 in ihrer Erstpublikation beschrieben: Gegenüber normalen Ovarien besteht eine Vergrößerung auf das Doppelte bis Vierfache. Die Oberfläche der Eierstöcke ist glatt und von grau-weißer Farbe. Unmittelbar unter der Tunica albuginea gelegene Zysten schimmern bläulich durch. Die Form der Gonaden ist teils wie normal längsoval, teils abgerundet. Abgeflachte Ovarien werden wegen ihrer Muschelform als 'oyster-ovaries' bezeichnet. Auf der Schnittfäche erscheinen die mit klarer Flüssigkeit gefüllten hirsekorn- bis erbsgroßen Zysten vorwiegend im kortikalen Bereich. Meist verleihen zwischen 20 und 100 unterschiedlich große Zysten der Schnittfläche ein wabenartiges Aussehen. Diese Veränderungen treten bilateral - symmetrisch auf.
Weiter charakteristische Befunde der Ovarien ergeben sich bei der histologischen Untersuchung.

2. Tunica albuginea - Verbreiterung

Die Tunica albuginea kann erheblich verdickt sein. Das lamellenartig verflochtene Bindegewebe ist faserreich und auffallend kernarm. Die Dicke kann bis zu 2,5 cm betragen (PHILIPP u. STANGE, 1954).

3. Stromafibrosis

Parallel zur Verminderung des Keimparenchyms tritt eine Vermehrung zystisch umgewandelter oder bidegewebig organisierter Follikel auf. Diese Strukturen liegen in einem bindegewebsreichen Stroma (AXELROD u. GOLDZIEHER, 1962).

4. Keimparenchym

a) Verminderung der Primär- und Sekundärfollikel
Die Bildung von Follikelzysten, d.h. makroskopisch sichtbaren Tertiärfollikeln die bei mikroskopischer Betrachtung regressive Veränderungen zeigen, entspricht einem raumfordernden Prozess und führt zu einer Verminderung der Primär- und Sekundärfollikel. Die Verminderung des Keimparenchyms hat aber noch andere morphologisch faßbare Ursachen, etwa trophische Störungen durch Sklerosierung der Gefäße (PHILIPP u. STANGE, 1954).

b) Follikelzysten
Von den zahlreichen Follikeln des kindlichen Ovars macht während der generativen Phase der Eierstöcke - zwischen Menarche und Menopause der Frau - nur ein Bruchteil den kompletten Reifungszyklus bis zur Ovulation und Corpus luteum - Bildung durch. Die übrigen Follikel unterliegen regressiven Veränderungen, die man als Follikelatresie bezeichnet. Im zystischen Stadium der Atresie sind die Follikel teils von Granulosazellen ausgekleidet, teils wird die Follikelwand ausschließlich von der Theka interna gebildet. In normalen Ovarien obliterieren die Zysten mit Narbenbildung.
Beim SLS reifen zahlreiche Follikel bis zum zystischen Stadium heran, ohne zur Ovulation zu gelangen. Da die Zysten nicht durch entsprechend zahlreiche Vernarbungsprozesse wieder verringert werden, resultiert eine Vergrößerung der Eierstöcke. Bindegewebig organisierte Follikel sind meist auch vorhanden.

c) Thekahypertrophie und Thekaluteinisierung

Eine Hypertophie der Theka interna, zuweilen mit Luteinisierung der Zellen, ist bei SLS häufig anzutreffen. (JONES, 1962). Diese Veränderungen finden sich nicht nur in der Wand von Follikelzysten, sondern auch in der Umgebung von atretischen Follikeln und Corpora albicantia. Besonders ausgeprägt ist die Thekaluteinisierung bei Ovarien, deren Trägerinnen Hirsutismus aufweisen. (PHILIPP u. STANGE, 1954; LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963).

Das Zusammentreffen von Hypertrophie der Theka interna mit Luteinisierung der Theka interna und externa wird als Hyperthekosis bezeichnet. Dieser Befund tritt außer bei SLS auf bei

Oophoritis
Endometriosis ovarii und
Gravidität (AXELROD u. Mitarb., 1962).

Es gäbt Fälle von SLS bei denen Thekahypertrophie und -luteinisierung nicht nachweisbar sind. Wenn bei diesen Fällen noch die seltene Möglichkeit eines Corpus luteum - Nachweises gegeben ist, so kann das histologische Bild der Ovarien völlig von den gewohnten Veränderungen abweichen. Nicht in jedem Fall gelingt es, einen Zusammenhang zwischen klinischem und histologischem Bild des SLS herzustellen (LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963).

d) Corpora lutea und Corpora albicantia

Infolge anovulatorischer Zyklen oder Amenorrhoe werden keine Corpora lutea oder Corpora albicantia gebildet (LEVENTHAL, 1958, HERTIG u. GORE, 1966). Einige Autoren berichteten über Ausnahmen von dieser Regel. So konnten ROBERTS u. HAINES (1960) bei etwa 50% ihrer 17 Patientinnen Corpora lutea nachweisen. Die Anwesenheit von Corpora lutea ist nach LEVENTHAL gegen die Diagnose SLS zu bewerten, da die Anovulation ein entscheidendes Kriterium dieses Syndroms ist. Mit Ausnahme der Fälle mit primärer Amenorrhoe lassen sich dagegen Corpora albicantia zuweilen auffinden.

5. Spezialisierte Zellen

a) Interstitielle Zellen

Die interstitiellen Zellen liegen im Stroma der Ovarrinde und ähneln den Thekazellen, von denen sie sich herleiten.

b) Hiluszellen

Diese in der Nähe des Rete ovarii gelegenen Zellen zeigen morphologische Ähnlichkeit mit den LEYDIG'schen Zwischenzellen des Hodens. Einige dieser Zellen zeigen Luteinisierung. Da die Gewebsschnitte bei der KE nicht oder unterschiedlich weit ins Hilusgebiet hineinreichen, sind die Angaben über die Häufigkeit dieser Zellen ungenau.

RYAN u. SMITH (1965) vermuten, daß beide Zelltypen Androgene bilden.

3. Die Definition des "STEIN-LEVENTHAL - Ovars"

In dieser Untersuchung wird die Differentialdiagnose STEIN - LEVENTHAL - Ovar abgegrenzt. Nach STEIN (1959) gelingt es nicht, spezifische Kriterien für diesen Begriff anzugeben. Er weist darauf hin, daß dieselben morphologischen Veränderungen, die im vorausgehenden Text beschrieben wurden, auch beim AGS zu finden sind. TACCHI u. LIND (1968) haben ähnliche Veränderungen bei 2 Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnahmen, gefunden. Ein STEIN-LEVENTHAL - Ovar als histologische Spezialität existiert also nicht. Der Begriff besagt in dieser Arbeit lediglich, daß es sich um Ovarien von Patientinnen handelt, bei denen die klinische Diagnose SLS gestellt wurde.

III. DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Beachtung der angeführten klinischen Symptome wird meist zur Verdachtsdiagnose führen. Die Bedeutung der Anamnese für die Erkennung des SLS betont LEVENTHAL (1958). Differentialdiagnostisch in Betracht kommende Erkrankungen können durch gynäkologische Untersuchungsmethoden sowie durch Röntgen - und Laborbefunde ausgeschlossen werden.
Besondere Bedeutung kommt dem Nachweis von konstant monophasischen Verläufen der Basaltemperatur (BT) zu, da die zur Beobachtung kommenden Zyklusanomalien durch anovulatorische Zyklen gekennzeichnet sind (LEVENTHAL, 1958).
Das SLS ist eine seltene Erkrankung. So fanden VARA u. NIEMINEVA (1951) bei 9000 gynäkologischen Laparotomien 6 Fälle von SLS. JOHANNSON (1957) fand bei einer Untersuchung über das Sterilitätsproblem bei 370 Frauen 5 Patientinnen (1,45%) mit SLS. BLEWETT berichtete 1961 über 10 Fälle (1,6%) unter 611 sterilen Patientinnen.
Folgende diagnostische Maßnahmen kann der Kliniker zusätzlich zu Anamnese und klinischem Befund zur Sicherung der Diagnose SLS heranziehen:

1. Methoden zur Beurteilung der Ovarien und der Tuben - durchgängigkeit

Der Nachweis von doppelseitig vergrößerten Ovarien ist bei adipösen Patientinnen bei der gynäkologischen Untersuchung erschwert (CHAMBERLAIN, 1964). Die Größe der Ovarien läßt sich bei fraglichem Palpationsbefund durch Pneumopelvigraphie oder Douglaskopie beurteilen, wobei diese Methode auch die Eierstocksoberfläche erkennen läßt. SCHWALM hat die Vorteile der Laparoskopie gegenüber anderen Methoden herausgestellt und die diagnostische Abklärung des SLS zu den Indikationen dieser Methode gezählt. Auch zur Prüfung der Tubendurchgängigkeit bei der Diagnostik der weiblichen Sterilität zieht er die Laparoskopie der Salpingographie vor, da die Strahlen - applikation auf die Ovarien

bei der endoskopischen Prüfung vermieden wird.(SCHWALM,1964).. BLEWETT (1961) empfiehlt, vor der Douglaskopie oder gar einer Laparotomie alle Untersuchungen durchzuführen, die bei der Sterilitätsbehandlung üblich sind. Er läßt eine Fertilitätsuntersuchung des Ehemannes allen diagnostischen Eingriffen bei der Patientin vorausgehen. Dieses Vorgehen verhindert aussichtslose Untersuchungen bei Patientinnen mit sterilem Ehemann oder führt zu gleichzeitiger Behandlung des Mannes durch den Andrologen.

2. Röntgenuntersuchungen

Bei Verdacht auf einen Hypophysentumor, der ebenfalls zu Amenorrhoe, polyzystischen Ovarien und Hirsutismus führen kann - insbesondere, wenn es sich um basophile Adenome handelt (LEVENTHAL, 1958) - wird eine Schädelaufnahme zur Beurteilung der Sella angefertigt.
NNR-Tumoren können durch Retropneumoperitoneum - Aufnahmen dargestellt und lokalisiert werden, doch lassen charakteristische Laborbefunde solche Tumoren häufig ohne Röntgenaufnahme verifizieren.
H.-H. STANGE (1957) hat auch Skelettaufnahmen herangezogen, um Anomalien des Epiphysenschlusses oder die bei M.CUSHING häufig beobachtete Osteoporose zu erkennen.

3. Laboruntersuchungen

Eine Bestimmung der 17-Ketosteroide (17-KS) in einem 24 - Stunden - Sammelurin haben fast ausnahmslos alle Autoren durchgeführt. Diese Untersuchung liefert keine für das SLS beweisenden Ergebnisse, sondern ist eher für die Erkennung und Abgrenzung anderer Störungen wertvoll. Ähnlich sind auch die Ergebnisse der chromatographischen Fraktionierung der 17-KS zu beurteilen (STAEMMLER u. SACHS, 1963).

Bei SLS liegen die Ausscheidungswerte der 17-KS meist im mittleren, häufig auch im oberen Normbereich. (GREENBLATT u. BALDWIN, 1960).

Bei stärkerer Erhöhung der 17-KS - Ausscheidung oder erheblichen Anzeichen einer Virilisierung muß an eine Störung der NNR-Funktion gedacht werden.

Maskulinisierende Ovarialtumoren, die ebenfalls häufig mit einer Amenorrhoe einhergehen, sind das Arrhenoblastom und der Hiluszell - Tumor. Hier liegt häufig wie beim SLS eine nur geringe Erhöhung der 17-KS-Werte vor, doch besteht neben der ausgeprägten Vermännlichung meist eine einseitige Ovarvergrößerung (LEVENTHAL, 1958).

Bei Verdacht auf NNR-Hyperplasie oder postpubertär erworbenes adrenogenitales Syndrom (AGS) besteht die Indikation für eine NNR-Suppressionstherapie mit Cortison oder einem seiner Derivate. Unter dieser Therapie kann bei den erwähnten NNR - Dysfunktionen eine Zyklusnormalisierung (PERLHOFF u. CHANNICK, 1959), evtl. auch eine günstige Beeinflussung des Hirsutismus (STERBA u. STURMA, 1963) beobachtet werden. Die Wiederherstellung eines normalen Zyklusgeschehens durch NNR-Suppression ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium, da Cortison beim SLS keinerlei therapeutischen Effekt aufweist (LEVENTHAL, 1958), oder nach 1-2 Blutungen im Rahmen anovulatorischer Zyklen die Amenorrhoe trotz weitergeführter Therapie wieder einsetzt (LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963). Die Diagnose einer NNR-Dysfunktion wird durch Absinken der 17-KS - Ausscheidung im Harn unter dieser Therapie, z.B. mit 10 mg Prednison / Tag (ISRAEL u. RAKOFF, 1965) bestätigt.

Die differentialdiagnostisch gegen das SLS abzugrenzenden NNR-Störungen betreffen vor allem den M. CUSHING und das erworbene postpuberale AGS. Beim M. CUSHING besteht eine Hyperplasie der Zona fasciculata mit vorwiegender Überproduktion von Glukokortikoiden. Im Gegensatz dazu findet sich beim AGS eine Hyper- oder Neoplasie der Zona reticularis u. glomerulosa.

Nach HENI u. KLAUS (1967) kommt es mit zunehmender Schwere des M.CUSHING zur Oligomenorrhoe, in 70% der Fälle stellt sich später eine Amenorrhoe ein. Ein leichter Hirsutismus und die Seltenheit einer Graviditat während der aktiven Phase des M.CUSHING lassen die Differenzierung gegenüber dem SLS - besonders beim 'dünnen' M.CUSHING - nur mit Hilfe von Laboruntersuchungen und Testen zu. Bei voll ausgebildeter Symptomatik des M.CUSHING erübrigen sich diese Untersuchungen. Hier ist eine Differenzierung gegenüber SLS nicht erforderlich.

Beim M.CUSHING ergibt die Bestimmung des Plasmacortisols und der 17-Hydroxykortikoide im Urin erhöhte Werte, doch kann die Hormonausscheidung während einer wenig aktiven Phase normal sein. Ein pathognomonisches Kennzeichen, das aber auch in diesen Fällen die Abgrenzung gegenüber SLS u.a. Endokrinopathien ermöglicht, stellt der Verlust des normalen Tagesrhytmus des Plasmacortisols dar: es finden sich gegen 8, 16 und 22 Uhr gleiche Werte (HENI u. KLAUS, 1967). Nach diesen Autoren sind das typische klinische Bild, der Nachweis der erhöhten Cortisolbildung mit gleichbleibendem Plasmacortisol im Lauf von 24 Stunden, die erhöhte Ausscheidung von Cortisol sowie die deutlich eingeschränkte Hemmbarkeit der Cortisolproduktin durch Dexamethason (4x1 mg, 2 Tage lang) die Grundpfeiler in der Diagnostik des M.CUSHING.
Beim kongenitalen AGS wird infolge eines Mangels an C_{21}-Hydroxylase Cortisol in ungenügender Menge produziert (JAILER, GOLD, VANDE WIELE u. LIEBERMAN, 1955). Der Enzymdefekt bewirkt über die niedrige Cortisolkonzentration einen Anstieg der ACTH - Bildung der Hypophyse. Der größte Teil der anfallenden Cortisolvorstufen besitzt leicht androgene Eigenschaften, deren Umwandlung in das stark wirksame Testosteron durch eine erhöhte Ausscheidung von Testosteron-Glukuronid wahrscheinlich ist (HENI u. KLAUS, 1967). Bei weiblichen Individuen entsteht im Falle eines angeborenen Fermentdefektes das Bild des Pseudohermaphroditismus femininus externus mit Atrophie der Ovarien, Klitorishypertrophie und evtl. Genitalmißbildungen, da die androgen wirksamen Cortisolvorstufen die Entwicklung der Geschlechtsorgane im Fetalleben beeinflussen. Falls keine Behandlung erfolgt, führen die Androgene der NNR zu einer fort-

schreitenden Virilisierung und frühzeitigem Epiphysenschluß, sodaß diese Patientinnen durch ihren Minderwuchs nach anfänglich raschem Knochenwachstum auffallen. Im Gegensatz zum postpuberal erworbenen AGS schließt hier die Anamnese ein SLS aus.
Im Beginn der postpuberal erworbenen Form bestehen möglicherweise interessante Beziehungen zum Symptomenkomplex der polyzystischen Ovarien (LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963). Die Ursache sind Karzinome, benigne Adenome und seltener auch Hyperplasien der NNR. Da die Ausbildung der Genitalorgane bei der postpuberalen Form bereits abgeschlossen ist, finden sich hier keine Genitalmißbildungen. Man beobachtet in diesen Fällen eine langsam zunehmende Vergrößerung der Klitoris, Hirsutismus, Akne und Periodenstörungen. Diese können zusammen mit den vergrößerten Ovarien die Differenzierung gegenüber dem SLS erforderlich machen. Die Therapie besteht nicht in einer KE aus den Ovarien, sondern in der Verabreichung von Cortison in Dosen, die die Bildung von ACTH soweit hemmen, daß die 17-KS in normaler Menge ausgeschieden werden. Bei Erwachsenen soll die tägliche Ausscheidungsmenge unter 10 mg gehalten werden (HENI u. KLAUS, 1967). Dann tritt, nach den genannten Autoren, etwa 3 Monate nach Therapiebeginn die erste Menstruation ein, Akne und Seborrhoe verschwinden, die Mammae beginnen sich zu entwickeln, während der Hirsutismus sich nur selten zurückbildet. Bei ausreichender Dosierung können eine Konzeption ermöglicht und gesunde Kinder geboren werden (EREZ u. YENEN, 1958). Es gibt auch Fälle von idiopathischem Hirsutismus mit Periodenstörungen, die bei familiär gehäuftem Auftreten keinerlei endokrine Störungen erkennen lassen (HENI u. GÖBEL, 1959).
Eine Erhöhung der Testosteron-Produktionsrate, über die bereits beim AGS berichtet wurde, findet sich auch beim SLS (KORENMANN, KIRSCHNER u. LIPSETT, 1965).
Beim SLS finden sich außerdem gesteigerte Ausscheidungswerte von Androsteron und Ätiocholanolon (LIPSETT u. RITER,1960; MAHESH u. GREENBLATT, 1961). Nach Dexamethason-Therapie bleiben diese Werte beim SLS erhöht (BAULIEU, MAUVAIS-JARVIS u. CORPECHOT, 1963).

Die Östrogenausscheidung im Urin ist bei SLS mit den Werten bei gesunden Frauen vergleichbar. (PRUNTY, BROOKS u. MATTINGLY, 1958). EVANS u. RILEY (1960) haben ebenfalls daraufhingewiesen, daß neben den Gonadotropin- auch die Östrogenwerte beim SLS nicht oder nur unwesentlich von den Normalwerten abweichen. Nach ihrem Vorschlag sollte die Auswahl der Patientinnen für die KE von den Ergebnissen dieser Hormonbestimmungen abhängig gemacht werden, um die bei hypogonadotropen Störungen und bei primärer Ovarialinsuffizienz zu erwartenden Mißerfolge der operativen Therapie zu vermeiden.

Die Pregnandiol- und Pregnantriol - Ausscheidung liegt bei SLS im Bereich der Ausscheidungswerte gesunder Frauen während der Proliferationsphase (LANTHIER u. SANDOR, 1964). Der bei den gesunden Frauen zu beobachtende Anstieg der Pregnandiol-Ausscheidung nach HCG-Stimulierung ist nach diesen Untersuchern beim SLS nicht nachzuweisen.

Einen rasch orientierenden Überblick über die differentialdiagnostisch entscheidenden Laboruntersuchungen gibt ein von ISRAEL u. RAKOFF (1965) angegebenes Schema, das hier in modifizierter Form wiedergegeben wird:

Folgende Untersuchungen erleichtern die Differentialdiagnose des Symptomenkomplexes Amenorrhoe, Hirsutismus, Adipositas:

A. 17 - Ketosteroide

Normal	Gering erhöht	Stark erhöht
SLS	SLS	AGS
M. CUSHING	M. CUSHING	Maskulinisierende Ovarialtumoren (Arrhenoblastom, Hiluszelltumor; meist einseitig!)
NNR-Resttumoren des Ovars	Gering ausgeprägtes AGS	

B. 17 - Hydroxykortikoide

Normal	Erhöht
SLS	M. CUSHING
Gering ausgeprägtes AGS	
Maskulinisierende Ovarialtumoren	

C. NNR-Suppressionstherapie mit 10mg Prednison/Tag

Keine deutliche Veränderung der 17-KS - Ausscheidung	Deutliche Ansprechbarkeit mit Abfallen der 17-KS im Urin
SLS	AGS - evtl. Wiederherstellung der normalen Ovarfunktion durch die Suppressionstherapie.
Maskulinisierende Ovarialtumoren	

IV. THERAPIE DES STEIN - LEVENTHAL-Syndroms

1. Medikamentöse Behandlung

a) Cortison und seine Derivate

Über enttäuschende Ergebnisse bei der therapeutischen Anwendung von Cortison beim SLS berichtete GREENBLATT (1953). Kortikoide haben beim SLS keinen oder nur sehr kurzfristig und scheinbar therapeutischen Effekt (LEVENTHAL, 1958; LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963; s.unter III. DIAGNOSTIK).
Für die differentialdiagnostische Abgrenzung des SLS von Erkrankungen der NNR spielt die NNR-Suppression mit Kortikoiden unter Beachtung der 17-KS-Exkretionswerte jedoch eine bedeutende Rolle (s.unter III.DIAGNOSTIK)

b) Gonadotrope Hormone

GEMZELL u.Mitarb. haben (1958) bei 7 Patientinnen mit Amenorrhoe unterschiedlicher Ursache Follikel-stimulierendes-Hormon (FSH) aus menschlichen Hypophysen appliziert. Anschließend haben sie bei denselben Patientinnen den therapeutischen Effekt von Human-chorionic-gonadotropine (HCG) untersucht. Alle 7 Patientinnen zeigten nach der FSH- und anschließenden HCG-Behandlung eine polyzystische Vergrößerung der Ovarien. In 4 von 5 Fällen traten Ovulationen ein und 3 der 5 Patientinnen wiesen eine sekretorische Umwandlung des Endometriums auf.
STANGE u. SCHAUMKELL (1958) untersuchten die Reaktion von polyzystischen Ovarien bei SLS auf Verabfolgung der gonadotropen Hormone HCG und Pregnant-mare-serum - Gonadotropin (PMS). Durch diese Behandlung waren nahezu regelmäßig und eindeutig nachweisbare Ovulationen zu erzielen, Bei der histologischen Untersuchung der Eierstöcke wiesen die unter dieser Therapie erzeugten Gelbkörper so erhebliche morphologische Abweichungen von der Norm auf, daß ihnen nach den genannten Untersuchern keine regelrechte Funktion beigemessen werden kann. Dadurch war nachgewiesen, daß Gonadotropine nicht geeignet sind, bei SLS voll funktionsfähige Corpora lutea entstehen zu lassen.

c)Clomiphen (Handelsname: Dyneric)

Diese synthetische organische Verbindung wurde zunächst als Ovulationshemmer beim Menschen geprüft, nachdem sie entsprechende Eigenschaften im Tierversuch gezeigt hatte. Beim Menschen entfaltete Clomiphen jedoch den gegenteiligen Effekt, indem es ovulationsauslösend wirkt (GREENBLATT, BARFIELD, JUNGCK u. RAY, 1961).
Die Wirkung von Clomiphen soll auf den folgenden - noch hypothetischen - Mechanismen beruhen:

1. Neben einem schwachen östrogenen Effekt entfaltet Clomiphen eine antiöstrogene Wirkung durch Blockierung von Östrogenrezeptoren des hypophysär-hypothalamischen Systems, über die bei Besetzung durch Östrogene eine Verminderung der Gonadotropin-Ausschüttung im Rahmen eines Rückkopplungsmechanismus erfolgt. Durch diesen Mechanismus wäre eine Erhöhung der Gonadotropin-Ausschüttung unter der Clomiphen - Therapie zu erklären.
2. Im Tierversuch greift Clomiphen durch eine Beeinflussung der 17-β- Steroiddehydrogenase - Aktivität direkt in den Steroid-Stoffwechsel des Ovars ein.

Auch bei normogonadotroper Amenorrhoe lassen sich durch Clomiphen Ovulationen auslösen (BETTENDORF, BRECKWOLDT, CZYGAN, 1965). Eine Gegenüberstellung der mit KE und Clomiphen erzielten Therapieerfolge bei SLS findet sich unter"D.Behandlungsergebnisse anderer Autoren".

2. Röntgen - Bestrahlung

Um eine Laparotomie beim SLS zu vermeiden, wurden Röntgen-Bestrahlungen der Hypophyse durchgeführt. Diese Methode hat sich jedoch nicht bewährt (SIEGLER, 1944).
In einigen Fällen traten nach niedrig dosierter Bestrahlung der Eierstöcke ovulatorische Zyklen und Konzeptionen ein (RAKOFF, 1957). LEVENTHAL (1958) räumte dieser Therapie eine Indikation für den Fall ein, daß eine Patientin sich keinesfalls einer Operation unterziehen wolle. Er wies ein-

dringlich auf die Gefahren dieser Therapie seit den Warnungen der Genetiker hin.
Die Röntgen-Bestrahlung sollte daher heute zugunsten der medikamentösen Therapie mit Clomiphen verlassen werden.

3. Operative Therapie

Die doppelseitige Keilexzision aus den Ovarien wurde von STEIN u. LEVENTHAL (1935) als therapeutischer Eingriff inauguriert, nachdem die von ihnen zur histologischen Untersuchung des Ovargewebes durchgeführte KE in vielen Fällen zur Wiederherstellung des physiologischen Ovarialzyklus geführt hatte. Es werden bei der KE etwa 1-2/3 jedes Ovars nach ellipsenförmiger Inzision entlang der Längsachse des Organs exzidiert, sodaß die Ovarien nach dem Eingriff wieder normale Größe besitzen. Die verbleibenden Follikelzysten können durch Stichelung entleert werden (ELLET u. BARNES, 1957). REYCRAFT (1938) empfahl, die derbe Tunica albuginea abzuschälen, doch scheint diese Maßnahme überflüssig zu sein.
Die KE hinterläßt einen Gewebsdefekt, der durch Aneinanderlegen der Wundränder unter sorgfältiger Blutstillung verschlossen wird. Die Therapie gilt als erfolgreich, wenn Ovulationen auftreten (AXELROD u. GOLDZIEHER, 1962). Dies zeigt sich durch biphasische Zyklen und / oder Konzeptionen.

V. ÄTIOLOGIE DES SLS

Die Differentialdiagnose verschiedener Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatologie wird durch Abgrenzung von Krankheitseinheiten gleichbleibender Ätiologie ermöglicht. Manche Krankheitsbilder ungeklärter Ätiologie imponieren durch einen der ärztlichen Erfahrung erkennbaren Zusammenhang zwischen klinischen Erscheinungen und identischem pathologisch-anatomischem Befund als Krankheitseinheiten (HEGGLIN, 1967).

Die nachfolgende kurze Übersicht über Hypothesen und Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren, die sich mit der Problematik des SLS auseinandergesetzt haben, kann keine endgültige Klärung der Ätiologie diese Symptomenkomplexes erbringen.

1. Das SLS als hormonale Embryopathie

1950 hat GOVAN die Ovarien von 25 Neugeborenen, die unter der Geburt infolge mehrfacher eklamptischer Anfälle der Mutter starben, untersucht. Diese Ovarien waren größer als bei anderen Neugeborenen. Sie zeigten bei der histologischen Untersuchung eine zystische Follikelatresie, Thekahyperplasie und Luteinisierung, was GOVAN auf die hohe Gonadotropinkonzentration im mütterlichen Blut bei Toxikose zurückführte. ZUSPANN hat 1953 die Ergebnisse von GOVAN bestätigt. Auch STANGE (1957) hat die Ovarien von Neugeborenen untersucht, die unter einer Toxikose der Mutter verstarben. Er fand ebenfalls die von GOVAN beschriebenen Veränderungen und bezeichnete die polyzystischen Ovarien dieser Kinder, die eine intensive Hyperämie des ganzen Organs aufwiesen, als STEIN - LEVENTHAL - Ovar "im Kleinformat". Auch er führte die Veränderungen auf die Wirkung des HCG zurück, das unter den Bedingungen der Toxikose in höheren Konzentrationen im fetalen Blut erscheint.

STANGE (1957) stellte fest, daß die Mütter der von ihm untersuchten Patientinnen mit SLS auffallend häufig während der betreffenden Gravidität eine Hyperemesis, z.T. mit Ödemen und pathologischem Sedimentbefund, gezeigt hatten. H.-H. STANGE ist der Auffassung, daß die bei Toxikose beschriebenen fetalen Ovarveränderungen den Boden für das polyzystische Ovar des SLS

abgegeben haben und bezeichnet es daher als eine hormonale Fehlbildung: Die HCG-Wirkung führt zu einer überstürzten Entwicklung des fetalen Ovars, die sich im postnatalen Leben durch eine sekundäre Korrelationsstörung zwischen Eierstock, Hypophyse und Diencephalon mit vor- oder frühzeitiger Erschöpfung des spezifischen Keimgewebes dokumentiert. Allerdings läßt sich die Diskrepanz zwischen der Rarität des SLS und der im Vergleich dazu häufigen Hyperemesis gravidarum nicht übersehen.

2. Die Bedeutung morphologischer Veränderungen der Ovarien

Die Zystenbildung in den Ovarien bei fehlender Ovulation führten REYNOLDS (1947) nach der Untersuchung von Rattenei-erstöcken und DELSON (1949) nach Untersuchung von menschlichen Ovarien auf eine Streckung der normalerweise spiralig verlaufenden Arteriolen zurück, wodurch eine Erhöhung des kapillaren Blutdrucks eintritt, die durch Transsudation zur Zystenbildung führt. Das überdurchschnittlich häufige Auftreten von Follikelzysten bei Retroversio uteri, die durch eine Stauungshyperämie und Erhöhung des venösen Blutdruckes im Hilus ovarii gekennzeichnet ist, wurde als Hinweis für die Wahrscheinlichkeit dieser "vaskulären Hypothese" gewertet.

INGERSOLL u. McDERMOTT (1950) halten auch eine kongenitale Fibrosis der Eierstöcke für wahrscheinlich, deren verdickte Tunica albuginea als mechanische Barriere der Ovulation bezeichnet wird.

PLATE (1951) und ROTTINGHUIS (1952) haben entzündliche Prozesse im Bereich der Adnexe als Ursache der ovariellen Veränderungen, besonders der Bindegewebshyperplasie angeschuldigt.

3. Gestörte Gonadotropin-Ausschüttung

Über eine Erhöhung der Ausscheidungswerte des luteotropen Hormons (LH) im Urin berichteten 1957 KEETEL, BRADBURY u. STODDARD bei 10 von 11 Patientinnen mit polyzystischen Ovarien. Die kontinuierlich gesteigerte LH-Bildung bei diesen Patientinnen steht im Gegensatz zur LH-Sekretionsrate bei gesunden Frauen, bei denen eine Zyklusabhängigkeit mit deutlichem LH-Gipfel zur Zeit der Ovulation vorhanden ist.

4. Störung im Stoffwechsel der Steroidhormone

Hirsutismus bei SLS mit einer 17-KS-Ausscheidung im Harn, deren Werte im allgemeinen an der oberen Grenze der Norm oder leicht erhöht gefunden werden, wurde mit einer Androgenbildung durch die hyperplastische Theka der Ovarien in Verbindung gebracht oder auf eine relative Verminderung der Östrogene zurückgeführt (TURNER, 1943; CULINER u. SHIPPEL, 1949; INGERSOLL u. McDERMOTT, 1950; BURGER u. DUBRAUSZKY, 1953).

In den letzten 10 Jahren wurden durch systematische Hormonbestimmungen Ergebnisse gewonnen, die für die Diagnostik des Syndroms und auch für die Erforschung der Krankheitsursache wegweisend geworden sind.

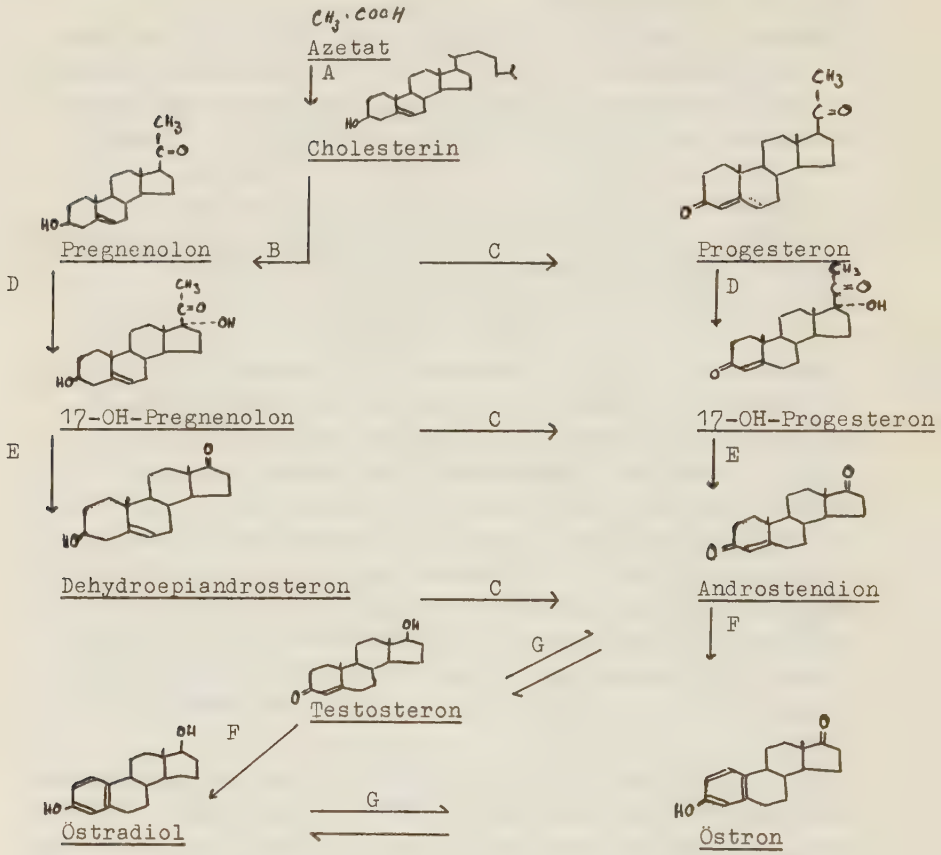
Die 17-KS im Urin weisen normale oder leicht erhöhte Werte auf (GREENBLATT u. BALDWIN, 1960). Nach der bilateralen KE aus den Ovarien tritt eine Verminderung der im Urin nachweisbaren 17-KS, des Plasma-Dehydroepiandrosteron-Sulfatts und des Androsteron-Sulfats ein (HERRMANN, BUCKNER u. MORRIS, 1960). Die 17-KS-Exkretion wird bei SLS im Gegensatz zur NNR-Hyperplasie durch eine NNR-Suppressionstherapie nicht wesentlich vermindert und zeigt nach Stimulierung der Ovarien mit Follikel-stimulierendem-Hormon (FSH) einen ANSTIEG (MAHESH u. GREENBLATT, 1961). Dies sind deutliche Hinweise für eine im Ovar stattfindende Androgenbildung.

1962 gelang MAHESH u. GREENBLATT der Nachweis von androgen wirksamen Steroiden in den exzidierten Ovarkeilen von polyzystisch veränderten Eierstöcken. LEON, CASTRO u. DORFMAN (1962) zeigten, daß eine Biosynthese von Testosteron aus radioaktiv markiertem Natrium-Azetat in Ovarien von Patientinnen mit SLS erfolgen kann. Auch AXELROD u. GOLDZIEHER (1962) haben durch Inkubation von Ovarialgewebe mit radioaktiv markierten Östrogen-Vorstufen die androgenen Hormone Dehydroepiandrosteron, Δ 4-Androstendion und 17-α-Hydroxy-Progesteron zusammen mit Testosteron nachgewiesen. Die ausbleibende Aromatisierung, 17-α-Hydroxylierung sowie die mangelhafte 3-β-ol-Dehydrogenase - Aktivität kann nach ihrer Auffassung eine primär ovarielle Störung, möglicherweise auch eine Wirkung extraovarieller Faktoren sein.

Die in vitro stattfindende Bildung von Testosteron und Androstendion aus radioaktiv markierten Vorstufen im Gewebe von STEIN-LEVENTHAL - Ovarien beschrieben auch KASE, KOWAL u. SOFFER (1963).
KORENMANN, KIRSCHNER u. LIPSETT haben 1965 die Testosteron-Produktionsrate bei Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus und SLS untersucht und mit den Werten gesunder Frauen verglichen. Sie fanden, daß Frauen mit SLS, die zugleich deutliche Anzeichen einer Virilisierung boten, z.B. Verlust der femininen Konturen, Klitorishypertrophie, Vertiefung der Stimme und Zurückweichen der Haargrenze im Schläfenbereich eine erhöhte Testosteron-Produktionsrate aufwiesen.
SHORT hat 1961 in 12 Fällen Analysen der Follikelflüssigkeit durchgeführt, und dabei festgestellt, daß bei jenen 5 Fällen, die ein SLS aufwiesen, weder Östradiol noch Östron in nachweisbaren Mengen vorhanden waren, wodurch diese Ovarien ebenso wie durch eine erhöhte Androstendion-Konzentration gegenüber unveränderten Eierstöcken auffielen. SHORT knüpfte an diesen Befund die Vermutung, daß die Aromatisierung des Androstendions, und damit die Bildung von Östrogenen, beim SLS durch einen Enzymdefekt gestört ist. Über fehlende oder verminderte 3-β-ol-Dehydrogenase - Aktivität bei der histochemischen Untersuchung von STEIN-LEVENTHAL - Ovarien und erhöhte Werte der Dehydroepiandrosteron - Fraktion im Spektrum der 17-KS berichtete KÖNIG (1964).
SMITH u. RYAN haben 1962 ein Schema der Östrogensynthese im Ovar angegeben, das 1963 auch LEVENTHAL u. SCOMMEGNA in einer Publikation über das SLS erwähnt haben. Zur Verdeutlichung der von MAHESH, GREENBLATT AYDAR u. ROY (1962) angegebenen 2 Möglichkeiten eines Enzymdefektes, die zum Krankheitsbild des SLS führen können, wird dieses Schema hier in der von SMITH u. RYAN formulierten Darstellung wiedergegeben:

Verlauf der Steroid - Biosynthese im Ovar

Schema nach SMITH u. RYAN (1962)



A: Bildung von Cholesterin aus Azetat

B: Kürzung der Cholesterin-Seitenkette, die C_{27}- wird zur C_{21}-Verbindung.

C: 3-β-ol-Dehydrogenase - Reaktion und Δ^4-Δ^5-Isomerase - Reaktion.

D: 17-α-Hydroxylierung

E: Kürzung der Seitenkette, die C_{21}- wird zur C_{19}-Verbindung

F: Aromatisierung

G: 17-β-ol-Dehydrogenasen (reversible Reaktionen).

MAHESH u. Mitarb (1962) unterscheiden 2 Typen von Ovarien bei SLS. Bei der ersten Form konnten sie relativ große Mengen von Δ-4-Androstendion und 17-α-Hydroyxprogesteron nachweisen und vermuten hier einen Enzymdefekt, der zum Ausbleiben der Aromatisierung führt (s.Reaktion F).
Beim zweiten Typ fanden sich erhöhte Dehydroepiandrosteron - Konzentrationen, was für einen Defekt der 3-β-ol-Dehydrogenase spricht (s.Reaktion C). Bei den Patientinnen mit 3-β-ol-Dehydrogenase - Defekt fand sich Dehydroepiandrosteron im venösen Blut der Ovarien. Daß die schwach androgen wirksamen Hormone Androstendion und Dehydroepiandrosteron in vivo in Testosteron überführt werden können, wiesen MAHESH u. GREENBLATT (1962) nach.
RYAN u. SMITH haben das oben angegebene Schema 1965 erneut publiziert. Doch trotz der Fortschritte in der Erforschung der Ursache des SLS hat der Kliniker, der sich nicht mit Enzymmustern, sondern mit variabler Symptomatik konfrontiert sieht, zuweilen Mühe, die Krakheitseinheit STEIN-LEVENTHAL - Syndrom in Anbetracht der problematischen Hormonbefunde anders als klinisch zu definieren (KÖNIG, 1964; VILLAR, AUDIT u. BERNARD, 1965; TRAISSAC, R.u.L., SOULEAU u. MALGOUYAT, 1965; SHEARMAN u. COX, 1965; TACCHI u. LIND, 1968).
Trotz des nachgewiesenen fehlerhaften Stoffwechsels in STEIN-LEVENTHAL - Ovarien bleibt unklar, wodurch nach KE bei zahlreichen Patientinnen eine Normalisierung des Zyklus und in vielen Fällen Konzeptionen eintreten.
Die Frage, wie der Fermentmangel sich entwickeln kann, bleibt vorläufig unbeantwortet; von einem 'inborn error of metabolism', wie er für zahlreiche andere, meist hereditäre Enzymdefekt - Krankheiten nachgewiesen wurde, kann bei jenen Patientinnen, die auf eine unauffällige gynäkologische Anamnese vor dem Auftreten des SLS zurückblicken, nicht gesprochen werden. Deshalb bedürfen die Bedingungen, die zum Auftreten der Enzymopathie führen, weiterer Erforschung.

Autoimmunprozesse, wie sie für andere endokrine Störungen, z.B. HASHIMOTO-Thyreoiditis oder manche Formen von Diabetes mellitus nachgewiesen sind,wurden bisher als Ursache des SLS weder untersucht noch vermutet. Bei der mit männlicher Sterilität einhergehenden chronischen Orchitis konnten zirkulierende Antikörper nachgewiesen werden, die eine spezifische Spermienagglutination hervorrufen.
Die Vermehrung kollagenen Gewebes im Ovar und seiner Kapsel beim SLS, der chronisch progrediente Verlauf und die in Einzelfällen beschriebene - wenn auch nur kurzfristige - Wirksamkeit von Kortikoiden verlangt eine Suche nach Antikörpern auch bei dieser Erkrankung.
Durch den Nachweis spezifischer Antikörper gegen bestimmte Gewebestrukturen der Eierstöcke wäre eine immunologisch bedingte Entstehung dieser Krankheit zu verifizieren.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. KRANKENGUT

An der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wurden von 1957-1967 55 Patientinnen wegen Verdacht auf SLS laparotomiert und mit doppelseitiger KE aus den Ovarien behandelt. Die Diagnose SLS wurde dabei aufgrund der Trias:

Doppelseitig vergrößerte Ovarien
Oligomenorrhoe / Amenorrhoe
Sterilität

gestellt. Um andere endokrine Störungen auszuschließen, wurden in fraglichen Fällen Hormonbestimmungen durchgeführt. Bei den hier vorgestellten Fällen ergab sich kein Anhalt für andere Störungen. Da es sich beim SLS um ein chronisch-progressives Geschehen handelt, hängt die Ausprägung der Symptome von der Dauer der Erkrankung ab. Bei vereinzelten Patientinnen, bei denen noch nicht alle 3 Symptome der obigen Trias in klassischer Weise ausgeprägt waren, muß aufgrund der erfolgreichen KE angenommen werden, daß die Therapie vor der Ausbildung des noch fehlenden Symptoms einsetzte. Auf diese Fälle wird besonders eingegangen bei der Besprechung des Effektes der KE.

Für bestimmte Fragestellungen zum postoperativen Verlauf konnten nur diejenigen Patientinnen berücksichtigt werden, die zu Beginn dieser Arbeit an einer Fragebogen-Aktion teilgenommen haben. Die übrigen 8 Patientinnen, die wegen Wohnsitzänderungen nicht zu erreichen waren, können für die betreffenden Aussagen, z.B. über die Konzeptionshäufigkeit nach der KE, ebenso wenig wie die Frauen mit unvollständig ausgefülltem Fragebogen herangezogen werden.

II. ANAMNESE UND GYNÄKOLOGISCHER BEFUND BEI DER STATIONÄREN AUFNAHME ZUR KEILEXZISION (KE)

1. Gynäkologische Anamnese

a) Menarche (s. Diagramm 1)

Von 55 Patientinnen, die wegen SLS behandelt wurden, hatten 3 eine primäre Amenorrhoe. In den übrigen 52 Fällen trat die Menarche im Alter von 12-16 Jahren ein.

Bei den 3 Frauen mit primärer Amenorrhoe konnten im Alter von 17, 18 bzw. 19 Jahren durch Applikation von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten Blutungen provoziert werden. Die mehrfach wiederholte Zyklussubstitution führte in keinem Fall zum

Auftreten eines Spontanzyklus. Nach Absetzen der Medikation trat die Amenorrhoe erneut ein. Bei den übrigen Patientinnen liegt das durchschnittliche Menarchealter bei 13,9 Jahren.

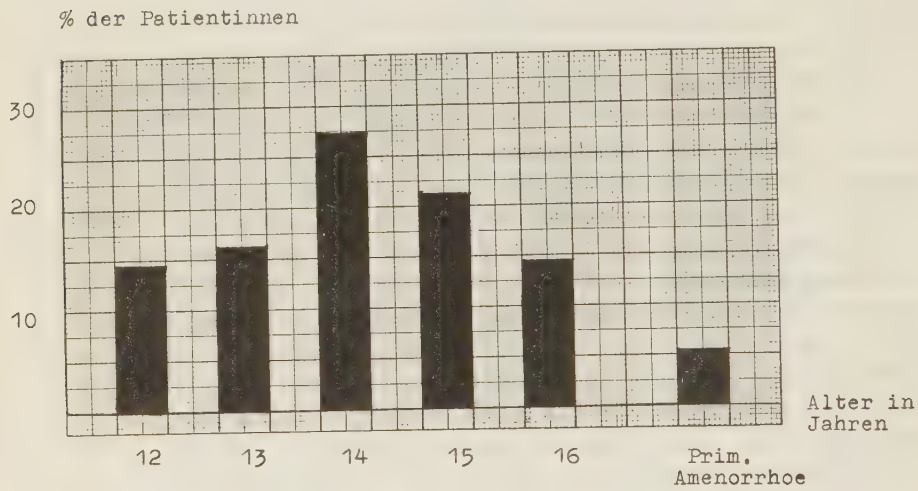


DIAGRAMM 1: Aufteilung des Menarchealters bei 55 Pat.

Eintritt der Menarche im Alter von
12 Jahren bei 8 Patientinnen (14,5%)
13 Jahren bei 9 Patientinnen (16,4%)
14 Jahren bei 15 Patientinnen (27,3%)
15 Jahren bei 12 Patientinnen (21,8%)
16 Jahren bei 8 Patientinnen (14,5%)
Primäre Amenorrhoe bei 3 Patientinnen (5,5%).

b) Zyklusanamnese (s. Diagramm 2 u. 3)
Von 55 Patientinne zeigte 52 (94,5%) nach normaler Menarche ursprünglich unauffällige Zyklen. 3 Frauen (5,5%) wiesen eine primäre Amenorrhoe auf.
In 49 Fällen (71%) stellte sich eine Oligomenorrhoe ein. 23 Mal (48%) wurde Übergang in sekundäre Amenorrhoe beobachtet. Bei 2 Patientinnen (3,6%) lagen lediglich unregelmäßige Zyklen vor.
Die präoperativ angelegten Basaltemperatur - Kurven zeigen monophasischen Verlauf, ausgenommen 2 Fälle mit teilweise biphasischem Verlauf. Eine dieser beiden Patientinnen zeigte präoperativ auch normale Periodenabstände. Trotzdem hat man sich zur KE entschlossen, da sich bei der gynäkologischen Untersuchung eine doppelseitige Vergrößerung der Ovarien herausstellte und für die Kinderlosigkeit der 7 Jahre kinderlos verheirateten Frau keine anderen Ursachen gefunden werden konnten. Der weitere Verlauf rechtfertigte die Annahme eines abortiven SLS; der Fall wird bei der Besprechung des Erfolges der KE bezüglich der Fertilität besonders hervorgehoben.

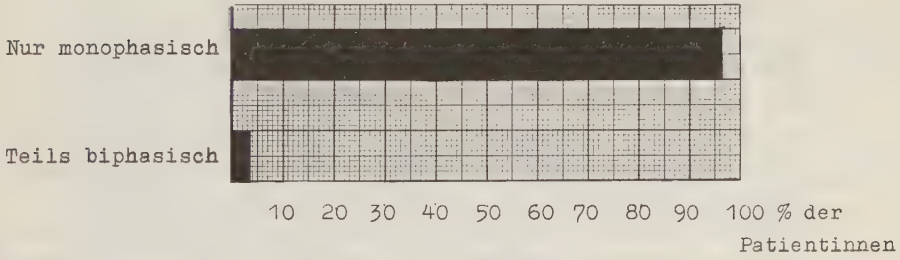


DIAGRAMM 2: Verlauf der BT-Kurven vor der KE

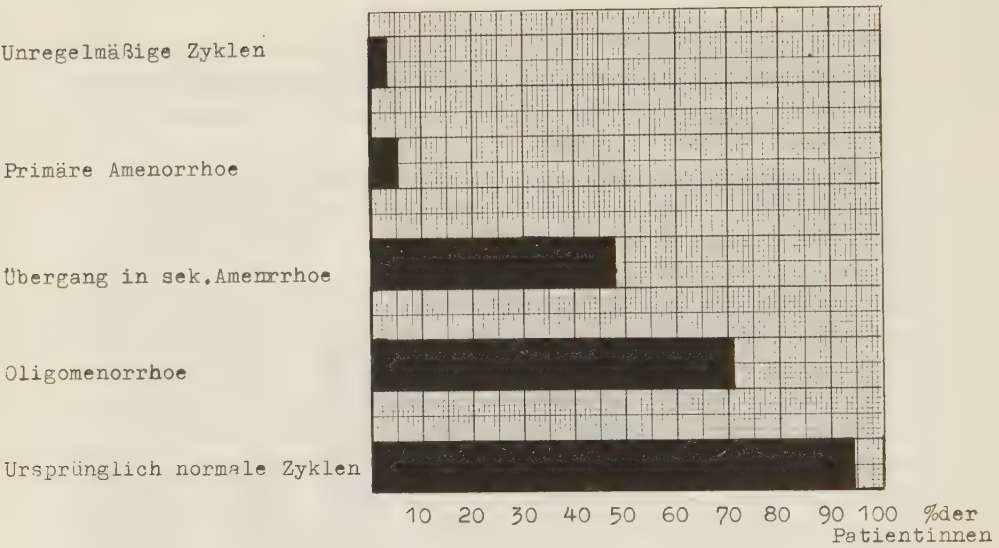


DIAGRAMM 3: Zyklusanamnese

c) Konzeptionen (s. Diagramm 4 u. 5)
43 der 55 Frauen waren zur Zeit der Operation seit durchschnittlich rund 3 Jahren verheiratet. 38 davon besuchten die gynäkologische Sprechstunde vorwiegend zur Behandlung einer primären Sterilität. 5 Frauen (11,6% der verheirateten Frauen) waren vor der Behandlung gravide geworden und haben vor dem Auftreten einer sekundären Sterilität insgesamt 6 Mal konzipiert. Von den 6 präoperativen Graviditäten endeten 3 als Abortus, während bei den 3 anderen am errechneten Termin gesunde Kinder geboren wurden.

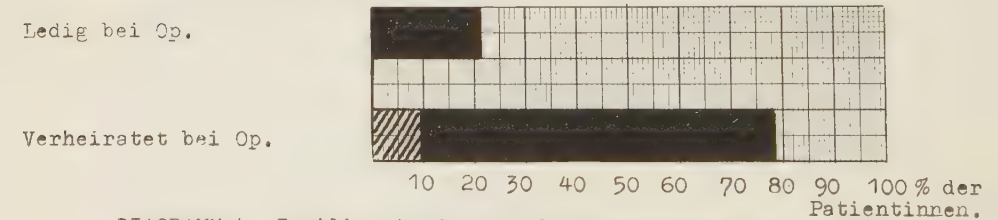


DIAGRAMM 4: Familienstand und Geburtenanamnese vor der KE.
In der Spalte der verheirateten Patientinnen entspricht die dunkle Säule den Fällen mit primärer Sterilität, der schraffierte Anteil den präoperativ gravide gewordenen Patientinnen.

DIAGRAMM 5: Aufteilung der 6 präoperativen Graviditäten.

2. Klinischer Befund (s. Diagramm 6)

a) Gynäkologischer Untersuchungsbefund

Ovarien: Eine doppelseitige Vergrößerung der Ovarien wurde in 53 (96,5%), eine einseitige bei 2 Fällen (3,5%) angetroffen.

Uterus: Bei 34 Patientinnen gab der gynäkologische Untersucher eine Uterushypoplasie zu Protokoll (61,8%), die bei den Fällen mit Amenorrhoe am stärksten ausgeprägt war. Spitzwinklige Anteflexio wurde 14 Mal (25,4%), Retroflexio uteri 9 Mal (16,4%) beim Palpationsbefund mitgeteilt.

Äußeres Genitale: Ein muldenförmiger Damm war bei 9 Fällen vorzufinden.(16,4%). 8 Frauen (14,5%) wiesen eine Hypoplasie des äußeren Genitale auf. 19 Patientinnen (34,6%) hatten eine virile Schambehaarung.

b) Allgemeinbefund

25 Patientinnen (45,5%) fielen bei der Aufnahme durch mäßige bis mittelgradige Adipositas auf. Hirsutismus war ebenfalls in 25 Fällen ausgeprägt (45,5%), wobei der Haarwuchs im Gesichtsbereich bei 5 Frauen (9,1%) Rasuren erforderlich machte. Hypoplasie der Mammae wurde 5 Mal (9,1%), Akne 2 Mal (3,6%) beobachtet.

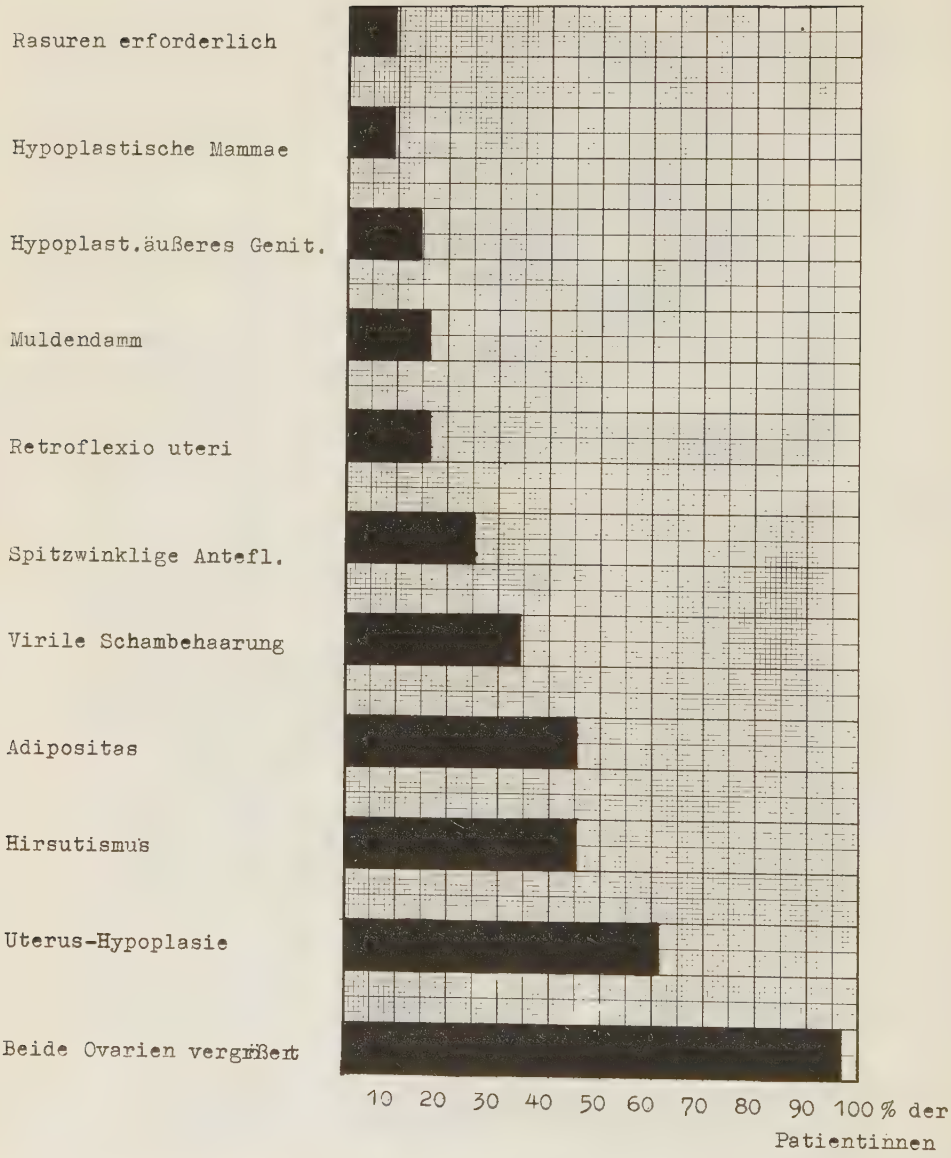


DIAGRAMM 6: Klinischer Befund

c) Besonderes

Im Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen findet sich ein Schwesternpaar, das wegen SLS operativ behandelt wurde. Vereinzelt finden sich im Schrifttum Fälle von SLS bei Schwestern beschrieben (EVANS u. RILEY, 1960), ohne daß bisher eine Heredität des Krankheitsbildes an einem größeren Krankengut festzustellen war.

Ein fraglicher Zusammenhang zwischen SLS und zentralnervösen Läsionen oder ein nur Zufälliges Nebeneinander dieser pathologischen Prozesse liegt in 4 der hier untersuchten 55 Fälle vor. 2 Patientinnen standen wegen zerebralorganischer Anfallsleiden in nervenärztlicher Betreuung. Im Schrifttum findet sich eine Mitteilung über eine Patientin, die bei SLS als Nebenbefund seit dem 10. Lebensjahr bestehende Absenzen bot (STANGE, 1957, Fall8). Bei 2 Patientinnen wurden Hirntraumen mit mehrstündiger Bewußtlosigkeit in der frühen Kindheit zur Anamnese angegeben. Folgeerscheinungen blieben nur bei einer Patientin, die im Alter von 4 Jahren von einem Lastwagen überfahren worden war, in Form eines Strabismus convergens bestehen. Ob darüberhinaus das später aufgetretene SLS, etwa durch traumatisch bedingte Läsionen im dienzephal-hypophysären Bereich, mit diesen anamnestisch erhobenen Befunden in Zusammenhang steht, müßte durch hirnpathologische Untersuchung entschieden werden. Alle 4 Patientinnen dieser Gruppe waren nach normaler Menarche mehrere Jahre lang unauffällig menstruiert. Dann kam es zu Oligomenorrhoe mit Übergang in sekundäre Amenorrhoe (3 Fälle) bzw. bei einer Patientin zu irregulären monophasischen Zyklen. Postoperativ haben 3 dieser Frauen zusammen 5 gesunde Kinder durch Spontangeburt zur Welt gebracht, bei der 4. Patientin trat einmalig ein Abortus mens III auf.

III. ERGEBNISSE DER HORMONBESTIMMUNGEN

Die Zahl der vorliegenden Ergebnisse von Hormonbestimmungen reicht nicht aus, um eine ausführliche tabellarische Darstellung zu ermöglichen. Trotzdem sollen einige der vorhandenen Ergebnisse hier aufgeführt werden, um einen repräsentativen Eindruck der Ausscheidungswerte verschiedener Hormone bei SLS zu geben. Dabei werden die Patienten im Hinblick auf die in Kap. V aufgeführten vergleichenden Tabellen in 2 Gruppen aufgeteilt: Bei der 1. Gruppe sind bisher keine Graviditäten eingetreten, während die Patientinnen der 2. Gruppe ein oder mehrere Male postoperativ gravide wurden.

Bei einem Teil der Patientinnen wurden - jeweils in Abhängigkeit vom klinischen Befund - neben der 17-KS-Exkretion die Ausscheidungswerte von Östrogenen und/oder Gonadotropinen im Urin bestimmt. Dabei ergaben sich keine für primäre oder hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz sprechenden verminderten Werte.

Die Ergebnisse der 17-KS-Bestimmungen lassen erkennen, daß die Patientinnen normale Ausscheidungswerte oder gering erhöhte Werte, die 26 mg/24h kaum übersteigen, aufweisen (Diagramm 7).

Bei der postoperativen Kontrolle der 17-KS-Ausscheidung zeigte sich - mit Ausnahme eines unveränderten Falles - eine Verminderung gegenüber präoperativen Werten um 15-30%.

Androsteron und Ätiocholanolon wurde bei allen untersuchten Fällen vermehrt ausgeschieden. Die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron (DHA) war bei 50% der untersuchten Patientinnen-teils auf das Mehrfache des Normwertes - erhöht, während sich bei 50% normale Ergebnisse fanden.

Die mit (+) gekennzeichneten Bestimmungen wurden in der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen durchgeführt (Direktor: Prof. Dr. HENI; Labor OA Doz.Dr.GÖBEL)
Die übrigen Werte wurden im Labor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durch Säulenchromatographie bestimmt

Zusammenfassung der Hormonbestimmungen:

1. Bisher nicht gravide gewordene Patientinnen:

Einheit	← mg/24 Std.					γ/24 Std. →			HMG-IE/24 Std.
Fall	17-KS	Androsteron	Androstendion	Ätiocholanolon	DHA	Östron	Östradiol	Östriol	Gonadotropin
9	34,8 (11,1)	-	-	-	1,8	10	6	24	13
17	21,0	-	-	-	1,4	5	4	10	-
20	14,2	-	-	-	1,7	-	-	-	-
25	15,6	-	-	-	-	-	-	-	3
33	22,3	-	-	-	-	-	-	-	-
35	10,7 (6,6)	-	-	-	(0,9)	-	-	-	(4,2)
41	23,8 (19,1)	-	(4,92)	(3,98)	(3,0)	-	-	-	-
44	25,5	-	(6,7)	(5,6)	-	5	8	7	18
45	(9,1)	-	-	-	(1,1)	-	-	-	-
46	10,7	4,56	-	-	3,5	-	-	-	-
49	17,5 (6,7)	2,76 (2,47)	-	3,92 (0,34)	5,06 (2,9)	-	-	-	-

2. Postoperativ gravide gewordene Patientinnen

Einheit	← mg/24 Std. →					← γ/24 Std. →			← HMG-IE/24 S
Fall	17-KS	Androsteron	Androstendion	Ätiocholanolon	DHA	Östron	Östradiol	Östriol	Gonadotropin
1 (+)	7,65	3,72	0,23	2,99	0,1	-	-	-	-
6	10,2	-	-	-	-	-	-	-	21,6
12	10,1	-	-	-	-	17	13	16	-
14	-	-	(2,1)	0,36 (2,4)	4,1 (1,2)	-	-	-	-
18	19,85 (14,1)	7,74 (3,70)	-	6,03 (0,73)	1,03 (0,56)	-	-	-	3
26	10,3	-	-	-	0,9	1	4	1	3
28	10,45 (10,35)	-	-	-	-	6	4	7	6
29	19,5	-	-	-	5,13	-	-	-	26,4
31 (+)	-	-	0,20	2,95	1,6	12	4	-	12,5
40 (+)	23,4 (23,8)	-	1,74	2,48	0,35	4	4	3	-
42	19,4	-	-	-	-	-	-	-	18
52	14,6	-	-	-	1,6	-	-	-	-

Präoperativ betrug die 17-KS-Ausscheidung durchschnittlich 19,6 mg/24 h bei 10 postoperativ sterilen Patientinnen; 10 gravide gewordenen Patientinnen zeigen mit durchschnittlich 14,5 mg/24 h einen vergleichsweise deutlich erniedrigten Wert.
Die Zahl der Frauen, deren 17-KS-Ausscheidungswerte sowohl vor als auch nach der KE bestimmt wurden, ist leider sehr klein. Bei 3 postoperativ sterilen Patientinnen sanken diese Werte stark ab, in 2 Fällen bis auf etwa ein Drittel der präoperativen Werte. Bei 3 gravide gewordenen Frauen läßt sich zwar auch eine fallende Tendenz erkennen, doch ist diese weder so stark ausgeprägt noch ausnahmslos nachweisbar wie bei den sterilen Patientinnen.

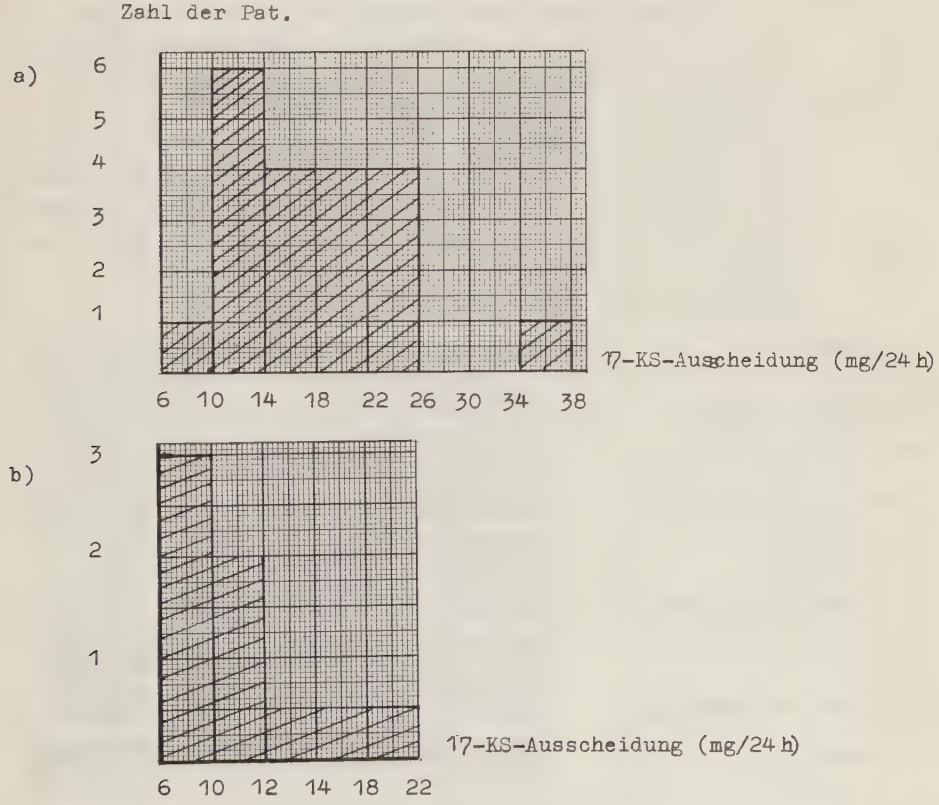


DIAGRAMM 7: 17-Ketosteroid-Ausscheidung
a) vor , b) nach der Keilexzision

IV. HISTOPATHOLOGISCHE BEFUNDE (s. Diagramm 8)

In allen 55 Fällen wurde im Anschluß an die KE das entfernte Ovarialgewebe im histologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aufgearbeitet und untersucht. Die dabei niedergelegten Befunde und die Ergebnisse einer erneuten Durchsicht der Präparate wurden dieser Zusammenstellung zugrunde gelegt.
In 100% der Fälle waren zahlreiche schon makroskopisch sichtbare Follikelzysten vorhanden. Doppelseitig vergrößerte Ovarien wurden in 53 Fällen beim Palpationsbefund mitgeteilt und im Operationsbericht bestätigt (96,5%); ebenso oft fand sich eine Verbreiterung der Tunica albuginea. Die Zahl der Primär- und Sekundärfollikel erschien bei 39 Patientinnen (71%) vermindert. Die Theka interna in der Wand der Follikelzysten erschien bei 34 Präparaten (62%) hypertrophisch. Eine Bindegewebsvermehrung im Sinne der Stromafibrosis wurde 36 Mal (65%) bemerkt. Bei 31 Patientinnen (56%) wiesen Corpora albicantia auf vorangegangene Ovulationen hin. Luteinisierte Thekazellen mit schaumigem Zytoplasma fanden sich bei 22 Fällen (40%). Bei 2 Patientinnen (3,6%) wiesen Corpora lutea auf das Vorliegen ovulatorischer Zyklen hin.

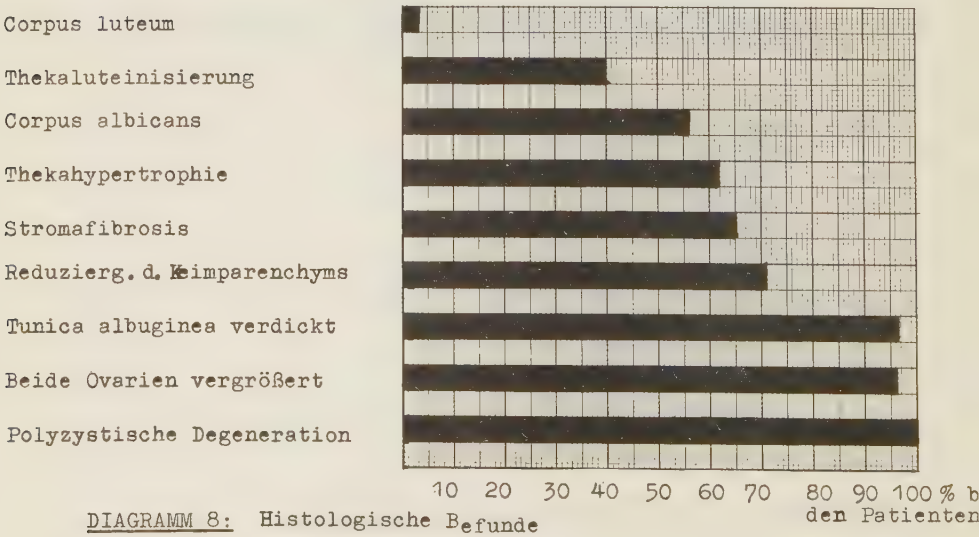


DIAGRAMM 8: Histologische Befunde

V. ERFOLG DER KEILEXZISION

Die Auswirkung der bei 55 Patientinnen durchgeführten KE aus beiden Ovarien auf das Zyklusverhalten wurde in allen Fällen durch klinische Kontrolluntersuchungen registriert. Der Einfluß des operativen Eingriffes auf den Habitus der Patientinnen - wie Hirsutismus oder Adipositas - sowie das postoperative psychische Befinden und die Geburtenanamnese konnte dagegen nicht bei allen Frauen erfaßt werden, da diese Wirkungen der Operation erst nach längerer Beobachtungszeit bemerkbar werden. Die Zahl der länger in klinischer Beobachtung stehenden oder erneut stationär - meist zur Entbindung - aufgenommenen Patientinnen , die zu Beginn dieser Untersuchung mit einer Befragung über den postoperativen Verlauf erfaßbar waren, wird jeweils angegeben.

1. Zyklusverhalten (s. Diagramme 10 u. 11)

50 der 55 operierten Frauen (91%) zeigten postoperativ normale Zyklen mit biphasischem BT-Kurvenverlauf bzw. Konzeption. Bei 4 der restlichen 5 Patientinnen wurden ebenfalls innerhalb von 6 Wochen nach der KE Menstruationsblutungen registriert. Von diesen blieb 1 Patientin 20 Monate hindurch regelmäßig menstruiert, dann trat wieder eine Amenorrhoe auf. Daraufhin wurde sie mit Clomiphen behandelt. Unter dieser Therapie zeigte sie Zyklen mit nachweisbaren Ovulationen. Obwohl bei ihrem Ehemann Fertilität und bei ihr selbst Tubendurchgängigkeit festgestellt werden konnten, trat aber bisher keine Gravidität ein. Es handelt sich um eine zunehmend adipöse, kleinwüchsige Patientin (85 kg, 1,66 m) mit präoperativ erhöhten 17-KS-Ausscheidungswerten (23,8 mg/24 h), deren postoperatives Absinken (auf 19,1 mg/24 h) wenig eindrucksvoll ist. Die auch postoperativ erhöhte DHA - Ausscheidung (3,0 mg / 24 h) läßt eine extraovarielle Androgen - Produktion vermuten. Allerdings gibt die Patientin an, der Hirsutismus habe sich nach der Operation zurückgebildet. Eine

erneute Proliferation androgenbildenden Gewebes in ihren Ovarien ist jedoch nicht ausgeschlossen, da erst nach fast zweijähriger Dauer normaler Zyklen ein Amenorrhoe - Rezidiv auftrat. Der Erfolg der Clomiphen - Medikation spricht für diese Möglichkeit.

Bei 3 Patientinnen stellte sich kein regelmäßiger Zyklus ein. Die Skala der Blutungsanomalien reicht von wechselnd mono- und biphasischen Zyklen mit unregelmäßiger Dauer (1 Patientin) bis zu anovulatorischer Oligomenorrhoe mit 5 Wochen bis 3 Monate langen Intervallen zwischen den Blutungen. Da bei einer der letztgenannten Patientinnen vor der KE eine sekundäre Amenorrhoe bestand, ist in diesem Fall das Auftreten einer Oligomenorrhoe als Teilerfolg der Operation anzusehen.

Bei einer Patientin mit primärer Amenorrhoe sind auch postoperativ niemals spontane Menstruationsblutungen beobachtet worden. Bei ihr konnte durch Applikation von Duoluton eine Hormonentzugsblutung erzielt werden, sodaß eine uterine Amenorrhoe auszuschließen ist.

Amenorrhoe	1,8%
Unregelmäßige Zyklen	7,2%
Zyklusnormalisierung	91%

DIAGRAMM 10: Zyklusverhalten (55 Patientinnen) nach der KE.

Die Dauer der Menstruationsblutungen konnte bei 43 Patientinnen erfragt werden: (s. Diagramm 11a)

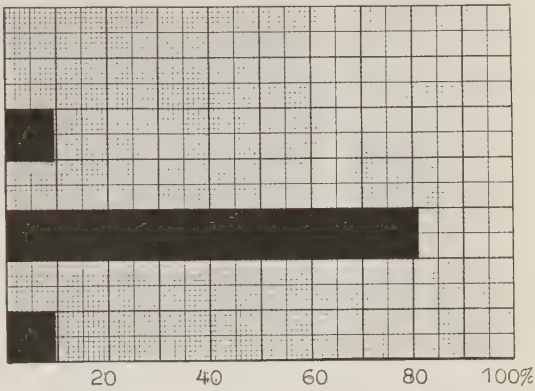
a)

Über 10 Tage: 0 Pat.

7 - 10 Tage: 4 Pat. (9,3%)

3 - 6 Tage: 35 Pat. (81,4%)

1 - 2 Tage: 4 Pat. (9,3%)



Die Auswirkung der Periodenblutung auf das körperliche Wohlbefinden gaben diese Patienten folgendermaßen an:

b)

Mehrere Tage Krämpfe

Am ersten Tag Krämpfe

Am ersten Tag Unwohlsein

Keine Beschwerden

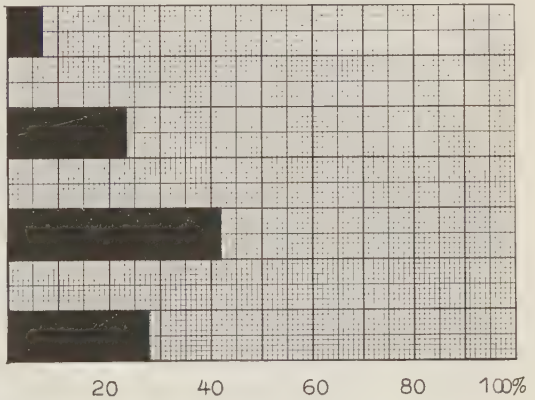


DIAGRAMM 11: Menstruationsblutung (43 Patientinnen)
a) Dauer der Blutung
b) Einfluß auf das körperliche Wohlbefinden:
Keine Beschwerden: 12 Pat. (27,9%)
Am 1. Tag Unwohlsein: 18 Pat. (41,9%)
Am 1. Tag Krämpfe: 10 Pat. (23,2%)
Mehrere Tage Krämpfe: 3 Pat. (7%).

2. Fertilität

a) Krankengut

Die Mehrzahl der Patientinnen suchte die gynäkologische Sprechstunde wegen Sterilität auf. Die anderen Symptome geben seltener den Anstoß zur ärztlichen Untersuchung. 47 Patientinnen konnten zu Beginn dieser Arbeit erfaßt und über Graviditäten befragt werden. 9 von diesen waren am Operationstermin unverheiratet und stellten sich wegen Zyklusanomalien oder Hirsutismus in der Klinik vor. Von 38 verheirateten Patientinnen hatten sich 34 wegen Kinderwunsch bei primärer Sterilität dem operativen Eingriff unterzogen. 4 Patientinnen suchten die Klinik wegen sekundärer Sterilität auf. Nur 2 von diesen hatten 12 bzw. 8 Jahre vor der KE jeweils 1 gesundes Kind geboren, bei den beiden anderen waren Abortus vorausgegangen. Aus der folgenden Aufstellung über Häufigkeit und Verteilung von Sterilität und Fertilität bleiben 3 Patientinnen ausgeschlossen:

1. Eine unverheiratete Patientin,
2. eine Patientin, bei deren Ehemann eine hochgradige Oligospermie nachgewiesen wurde, die als Ursache der sterilen Ehe in Betracht kommt,
3. eine Patientin, die erst wenige Wochen vor Beginn dieser Untersuchung geheiratet hat.

Es verbleiben 44 verheiratete Patientinnen, deren sterile Ehe als Symptom des SLS aufgefaßt und operativ behandelt wurde. Mit Ausnahme eines Falles von primärer Amenorrhoe mit dem Symptomenkomplex der polyzystischen Ovarien , der nach der KE keine Anzeichen für spontane Zyklen bot, konnten bei den postoperativ steril gebliebenen Patientinnen keine zusätzlichen Sterilitätsursachen gefunden werden. Dieser Zustand legt eine Gegenüberstellung von 2 Patientengruppen nahe:

1. Postoperativ gravide gewordene Patientinnen (27)
2. Postoperativ sterile Patientinnen (16).

b) Konzeptionen (s. Diagramme 12 u. 13)

Von 44 verheirateten Patientinnen sind postoperativ 27 (61,5%) insgesamt 35 Mal schwanger geworden. Unter 28 Partus befanden sich 12 Mädchen (43%) und 16 Knaben (57%). Mehrlingsschwangerschaften wurden nicht beobachtet. 26 Geburten (93%) verliefen spontan und ohne Komplikationen, in 2 Fällen (7%) mußte eine abdominale Schnittentbindung durchgeführt werden. Eine Patientin, die im Alter von 25 Jahren operiert worden war, wurde im ersten und zweiten postoperativen Jahr jeweils von einem Knaben entbunden. Der 2. Knabe wies ein DOWN - Syndrom auf. Sonstige Fehlbildungen wurden nicht beobachtet. Bei einer Patientin wurde wegen des Befundes doppelseitig vergrößerter Ovarien eine KE zur Behandlung der 7 Jahre bestehenden Sterilität vorgenommen, obwohl diese Patientin präoperativ regelmäßige ovulatorische Zyklen aufwies. Die makroskopisch bei polyzystischer Vergrößerung und Verdickung der Tunica albuginea mit STEIN-LEVENTHAL - Ovarien vergleichbaren Eierstöcke dieser Frau wiesen bei der histologischen Untersuchung zahlreiche Corpora lutea und Corpora albicantia neben einer Reduzierung des Keimparenchyms auf. 2 Jahre nach der KE gebar die Patientin ein gesundes Mädchen. Im darauffolgenden Jahr hatte die nunmehr 32jährige Patientin eine Totgeburt im 8 Monat der Gravidität. Es ist in diesem wie ein SLS auf die KE reagierenden Fall zu erwägen, ob es sich um einen abortiven Symptomenkomplex dieses Krankheitsbildes gehandelt hat. Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei weiterem Zuwarten ein Auftreten der für ein SLS obligaten irregulären und monophasischen Zyklen zur Vollständigkeit der Symptomentrias geführt hätte. Hier ist auf die Möglichkeit der erfolgreichen Behandlung einer Sterilität in entsprechenden Fällen zu verweisen.

DIAGRAMM 12: Aufteilung der 35 postoperativen Graviditäten.
Das weiße Feld entspricht 2 zur Zeit dieser Untersuchung noch nicht ausgetragenen Graviditäten.

Bei den 35 Schwangerschaften wurden folgende Komplikationen beobachtet: (s. Diagramm 13)

Emesis gravidarum	bei	13 Pat.
Ödeme	bei	5 Pat.
Cystitis	bei	4 Pat.
Proteinurie	bei	2 Pat.
Hypertonie	bei	1 Patientin.

Nach der frühzeitigen Behandlung dieser Gestosen sind präeklamptische Zustände niemals aufgetreten.

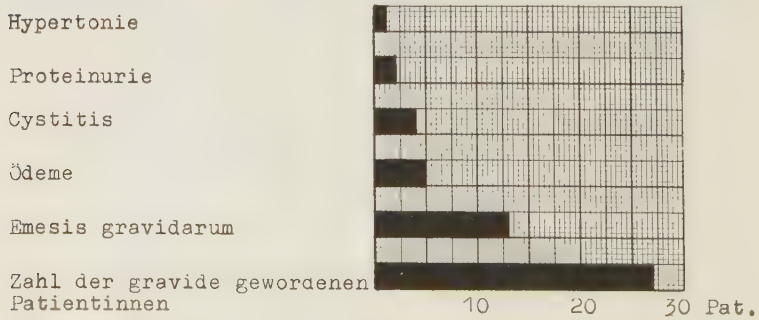


DIAGRAMM 13: Häufigkeit von Komplikationen bei 35 Graviditäten von 27 Patientinnen mit SLS.

c) Abstand der Graviditäten vom Operationstermin
(s. Diagramm 14)

Durch die KE wurden 91% der Fälle rezidivfrei von Zyklusanomalien geheilt. Konzeptionen traten vorwiegend in den ersten 3 Jahren nach der KE ein, dann stellte sich bei den meisten Frauen eine sekundäre Sterilität ein. Eine gesetzmäßige Frist für die Dauer der postoperativen Fertilität kann im Einzelfall nicht angegeben werden. Diagramm 14 zeigt, daß zahlreichen Konzeptionen in den ersten 3 postoperativen Jahren ein entsprechend großes Krankengut mit drei- bis fünfjähriger Verlaufbeobachtung gegenübersteht. Die Zahl der später als 3 Jahre nach der KE eingetretenen Graviditäten ist geringer, doch muß dies auch darauf zurückgeführt werden, daß die Zahl der so lange beobachteten Patientinnen ebenfalls klein ist, und mit zunehmendem Alter der Frauen die Konzeptionschancen abnehmen. Auch nach länger als drei Jahre zurückliegender Operation sind Graviditäten eingetreten, allerdings ist die Prognose für diesen Zeitraum nicht mehr so günstig wie in den Jahren unmittelbar nach der Operation. Daraus ergibt sich für die Operationsindikation, die KE erst bei Kinderwunsch, d.h. möglichst erst bei verheirateten Frauen vorzunehmen. In Ausnahmefällen kann die Operation auch bei unverheirateten Patientinnen indiziert sein, wenn die psychische Belastung infolge Zyklusanomalien durch zyklusgerechte Substitution mit Hormonpräparaten nicht beseitigt werden kann.

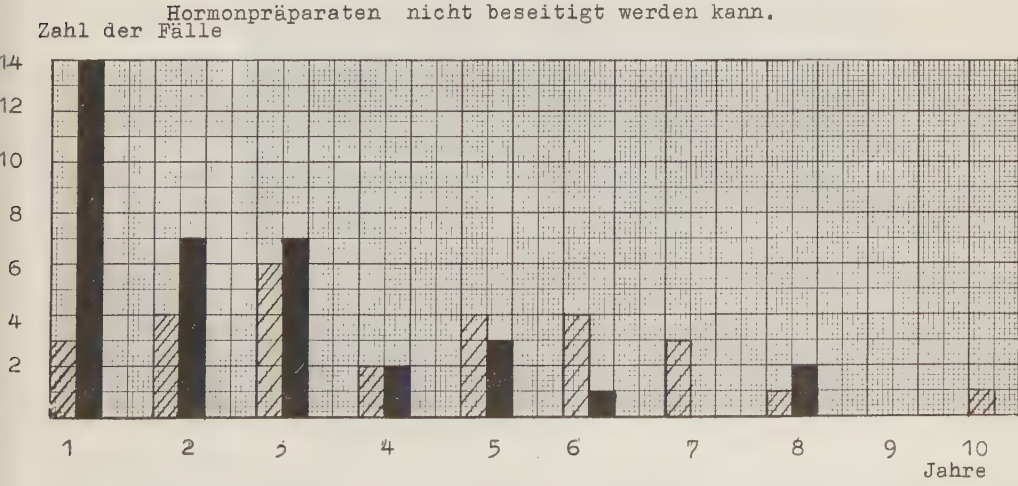


Diagramm 14: Zeitlicher Abstand der Graviditäten vom Operationstermin in Jahren (schwarze Säulen). Aufgliederung der Patientinnen nach der Dauer der postoperativen Verlaufskontrolle in Jahren (schraffiert).

3. Einfluß der KE auf Hirsutismus

2 Frauen stellten eine Verminderung der Behaarung an Extremitäten, Rumpf oder Oberlippe nach der KE fest. Eine Zunahme dieser Haare bemerkten 3 von 25 Frauen, die ebenfalls schon präoperativ durch Hirsutismus aufgefallen waren. Bei den übrigen Patientinnen blieb der präoperative Behaarungszustand unverändert bestehen.

VI. BEURTEILUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE

Das Ergebnis der KE - bei 91% der Patientinnen Zyklusnormalisierung und bei 61,5% Eintritt einer Gravidität - ist auch bei dem hier untersuchten Krankengut ein Argument dafür, daß der Kliniker auf die Anerkennung und Beachtung der Diagnose STEIN-LEVENTHAL - Syndrom nicht verzichten kann. Für die pathogenetischen Prinzipien und die Bedeutung von Untersuchungsergebnissen, z.B. von Hormonbestimmungen, hat sich noch kein einheitlicher Nenner finden lassen. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer Endokrinopathien mit charakteristischen Befunden sind Hormonbestimmungen unentbehrlich.
Von 43 verheirateten Frauen, bei denen außer einem SLS keine weiteren Sterilitätsursachen auffindbar waren, sind postoperativ nur 27 gravide geworden, 16 Patientinnen blieben bisher steril. Folgend werden Korrelationen zwischen den klinischen Befunden und dem Therapieergebnis dargestellt.

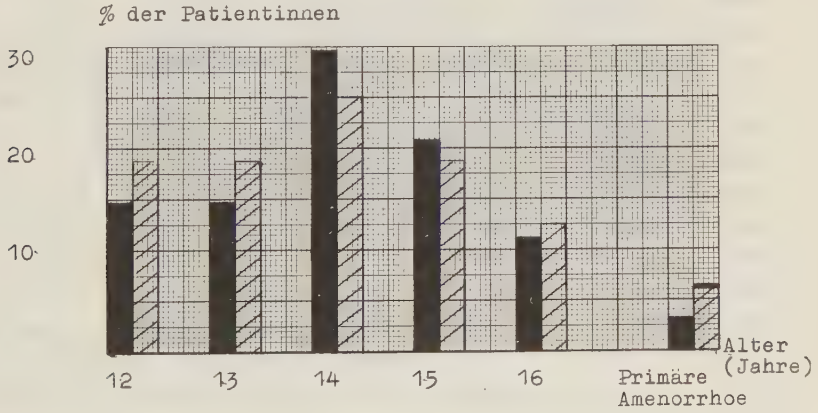


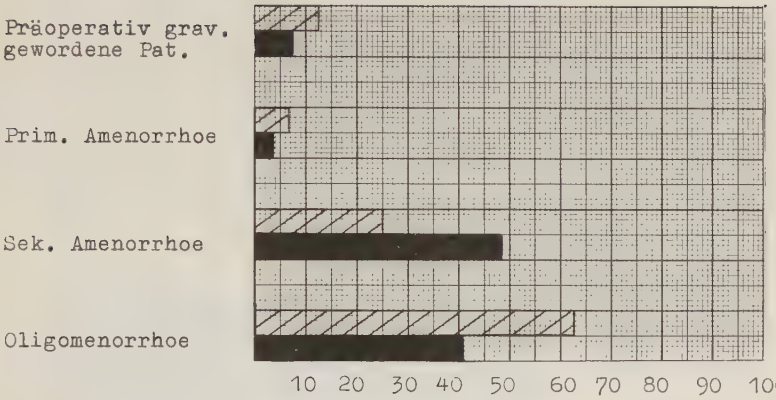
DIAGRAMM 15: Menarchealter von
a) 27 postoperativ gravide gewordenen Patientinnen (schwarze Säulen)
b) 16 postoperativ sterile Patientinnen (schraffierte Säulen).

Das Menarchealter schwankt bei beiden Gruppen von 12-16 Jahren. Von 3 primär amenorrhoischen Patientinnen hat postoperativ nur 1 konzipiert. Als prognostisches Kriterium für die Beeinflussung einer Sterilität durch KE kommt dem Menarchealter keine Bedeutung zu (s. Diagramm 15).
Medikamentöse Behandlungen wurden bei zahlreichen Patientinnen präoperativ - meist vom Hausarzt - eingeleitet und wegen Erfolglosigkeit wieder abgebrochen. Die Zahl der mit Östrogen-Gestagen - Kombinationspräparaten behandelten Patientinnen ist in beiden Gruppen etwa gleich groß; von den mit Gonadotropinen oder Kortikoiden vorbehandelten Frauen sind postoperativ mehr gravide geworden als steril geblieben:

Medikamente	Anwendung bei Patientinnen der Gruppe a) (in%)	b) (in%)
Östrogen-Gestagen - Kombinationspräparate	66,7	56,3
Kortikoide	14,8	6,75
Gonadotropine	22,2	6,75

Daraus darf geschlossen werden, daß eine Verminderung der Operationserfolge durch diese Medikamente nicht befürchtet zu werden braucht. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines AGS oder eines M. CUSHING können NNR-Hormone verabreicht werden: falls der Zyklus dadurch normalisiert wird, sind damit diese Diagnosen mit dem geringsten Aufwand - ex juvantibus - bestätigt; wenn keine Wirkung beobachtet wird und der Verdacht wieder auf das Vorliegen eines SLS gelenkt wird, hat die vorausgegangene NNR-Suppressionstherapie keinen negativen Einfluß auf das Ergebnis der Keilexzision.
Es findet sich kein Zusammenhang zwischen der Art der Blutungsanomalien, den klinischen Befunden Hirsutismus, Adipositas, Uterushypoplasie, Schamhaargrenze mit der Prognose.(s. Diagramm 16)

a.)



b.)

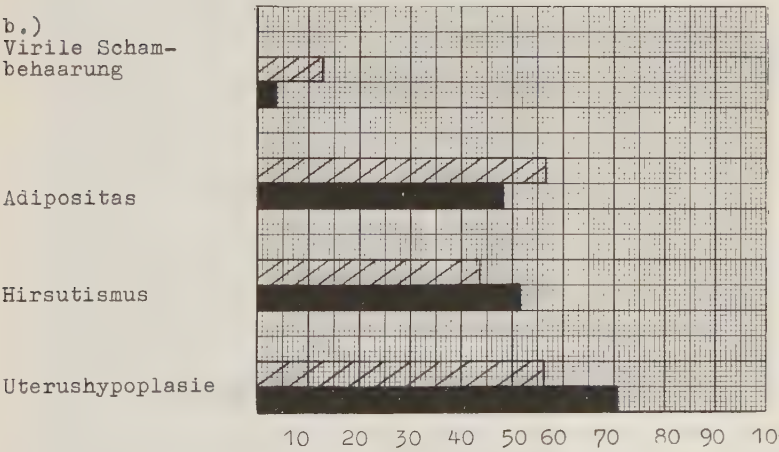


DIAGRAMM 16: a.) Präoperative gynäkologische Anamnese und
b.) Klinische Befunde
bei Patientinnen der Gruppe

a) Postoperativ gravide gewordene Patientinnen (schwarze Säulen)
b) Postoperativ steril gebliebene Patientinnen (schraffierte Säulen).

Die histologischen Befunde der operierten Patientinnen ergeben kein Kriterium, das ausschließlich oder vorwiegend bei einer der beiden Gruppen nachweisbar ist.(s. Diagramm 17). Nur bei der Stromaluteinisierung findet sich eine stärkere Abweichung: sie ist bei 18,5% der gravide gewordenen und bei 43,7% der infertilen Patientinnen nachweisbar, doch läßt sich daraus keine prognostische Bedeutung ableiten, da bei mehr als der Hälfte der Patientinnen beider Gruppen dieser Befund nicht zu erheben ist und eine statistische Sicherung in dem kleinen Kollektiv nicht möglich ist.

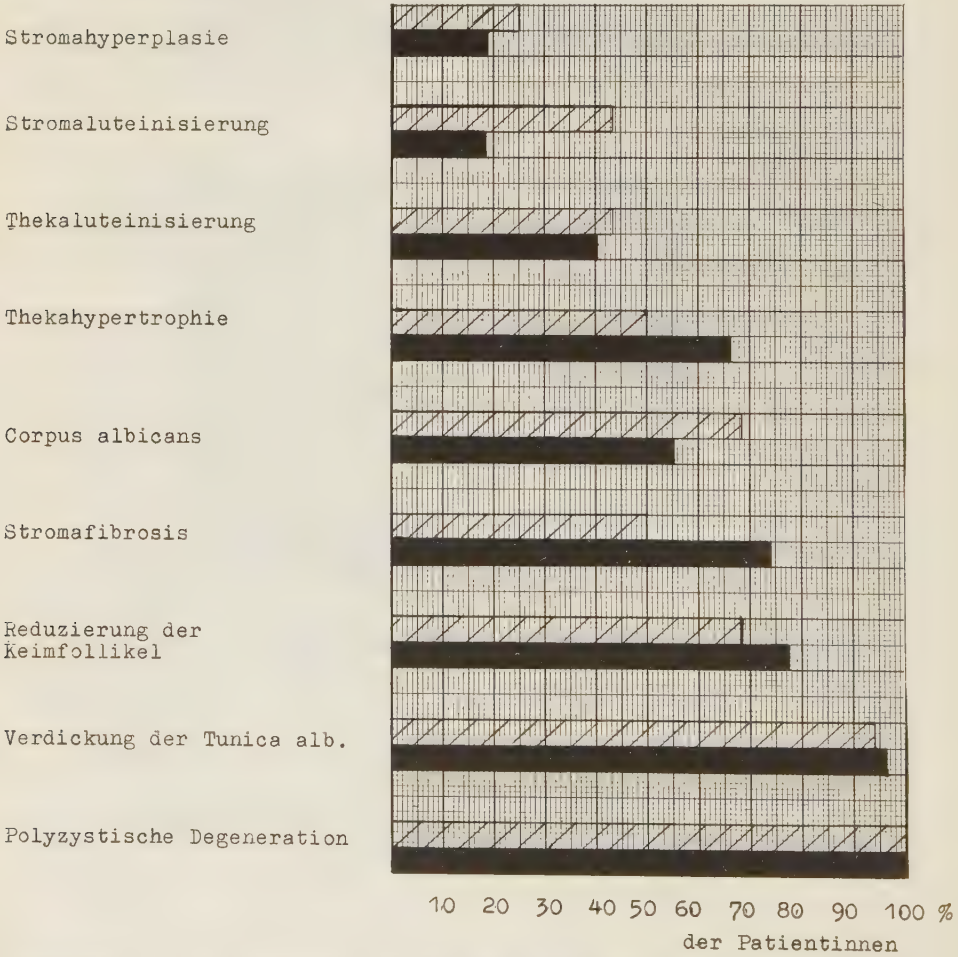


Diagramm 17: Histologische Befunde des Ovargewebes der Gruppe
a) 27 gravide gewordene Patientinnen (schwarze Säulen)
b) 16 postoperativ sterile Pat. (schraffierte Säulen).

VII. ZUR PSYCHOSEXUALITÄT DER PATIENTINNEN

Zur Psychosexualität der Patientinnen wurden Fragebogen - Erhebungen auf Lochkarten übertragen.
Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen bei der 1. Kohabitation beträgt 20,1 Jahre. GIESE u. SCHMIDT (1968) haben in einer Untersuchung über 3666 Studentinnen und Studenten aus 12 westdeutschen Hochschulen für weibliche Individuen ein durchschnittliches Alter von 21,7 Jahren beim 1. Koitus ermittelt, sodaß obiger Befund im Normbereich liegt.
Das durchschnittliche Heiratsalter unserer Patientinnen liegt bei 23,6 Jahren und ist damit mit dem im Statistischen Jahrbuch der BRD angegebenen Heiratsalter für Frauen identisch.
Das Alter der Ehemänner betrug durchschnittlich 27,8 Jahre und ist damit 1,8 Jahre höher als der im Statistischen Jahrbuch ermittelte Durchschnitt.
Das der Norm entsprechende Alter bei der 1. Kohabitation und der Heirat dieser Patientinnen spricht gegen eine psychosexuelle Retardierung, wie man sie häufig bei genitalem Infantilismus findet.
Eine Beeinflussung der Kohabitationsfrequenz durch die KE wird nicht angegeben. 77,5% der verheirateten Frauen haben 1-2 und 15% mehr als 2 Kohabitationen / Woche. Eine Störung der Libido ist bei Patientinnen mit SLS nicht zu erkennen.
Von 43 verheirateten Patientinnen verneinen 10 Frauen zur Zeit dieser Untersuchung einen Kinderwunsch: Unter diesen finden sich eine 45 jährige sterile Frau sowie 9 Mütter, wovon 3 je 1 und 6 je 2 Kinder haben. Bei 33 Patientinnen besteht Kinderwunsch - darunter 5 Patientinnen mit Abortus ohne Kinder, 9 Frauen mit je 1 und 1 Frau mit 2 Kindern sowie 2 z.ZT. gravide und 16 kinderlos verheiratete Patientinnen. In 17 dieser Ehen mit Kinderwunsch finden die 'fruchtbaren und unfruchtbaren Tage' aus dem Verlauf der BT-Kurve Beachtung zur Einhaltung des Konzeptionsoptimums.

Dem fast ausnahmslos in kinderlosen und z.T. auch in fertilen Ehen der Patientinnen geäußerten Kinderwunsch wird der Gynäkologe am besten dadurch gerecht, daß er die Indikation zur operativen Behandlung des SLS auf verheiratete Patientinnen beschränkt. Bei Anwendung der KE zur Behandlung von Zyklusanomalien lediger Patientinnen besteht die Gefahr, daß die bald nach der KE abnehmende Fertilität bei späterer Heirat völlig geschwunden ist. Die vorübergehende fertile Phase im Anschluß an die KE verstreicht bei ledigen Patientinnen ungenutzt, denn Konzeptionschancen bestehen im wesentlichen in den 3 postoperativen Jahren (s. Diagramm 14 u. 18) Eine Mitteilung, nach der eine 2. KE aus den Ovarien ein Rezidiv des SLS beheben und eine Konzeption ermöglichen konnte (MIECZNIKOWSKI u. BROMBOSZCZ, 1964) wurde von weiteren Untersuchern bisher nicht bestätigt. Die Indikation zur KE ist daher vorwiegend bei verheirateten Patientinnen mit primärer oder sekundärer Sterilität gegeben.

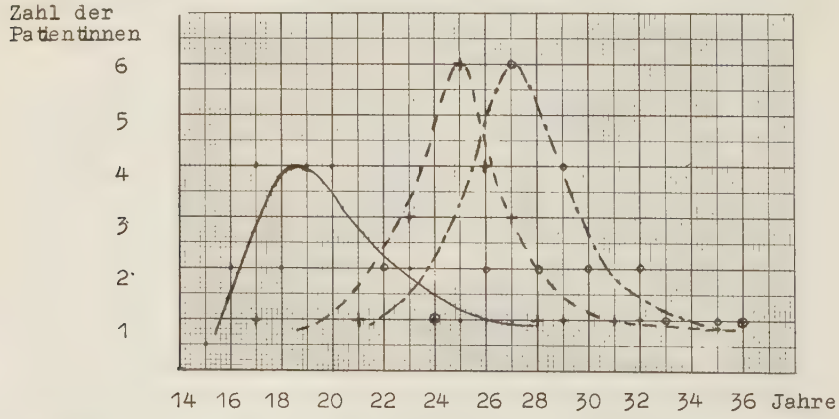


DIAGRAMM 18 : 24 gravide gewordene Patientinnen haben angegeben, wie alt sie bei der ersten Kohabitation waren. Die Kurven zeigen das Alter der Pat. bei:
a) 1. Kohabitation: ——
b) Keilexzision: — — +
c) 1. postoperative Gravidität, — · —
Die Kurve des Heiratsalters verläuft zwischen a) und b) und wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

D. ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN

Die Ergebnisse anderer Autoren sind wegen uneinheitlicher Angaben schwer vergleichbar, da die Zahl der postoperativ gravide gewordenen Patientinnen vom Familienstand und der Beobachtungsdauer abhängt.
Die nachfolgenden Tabellen berücksichtigen nur Behandlungsergebnisse der letzten 10 Jahre.

Autoren (Jahr der Publ.)	Zahl d. Pat.	Zyklusnormalisierung	Zahl der grav. gewordenen Patientinnen	Therapie
BETTENDORF u. Mitarb. (1968)	29	25 (86%)	8 (28%)	Clomiphen
GREENBLATT, ZARATE u. MAHESH (1968)	42	36 (86%)	6 (14%)	Clomiphen
TACCHI u. LIND (1968)	15	14 (93%)	3 von 10: (30%)	KE
RAMOS u. Mitarb. (1966)	10		2 (20%)	KE
CAROLLO u. FIORINO (1964)	20	16 (80%)	5 von 7: (71%)	KE
STARKOVA u. SMIRNOVA (1964)	30	20 (66%)	7 (23%)	KE
NETTER u. Mitarb. (1963)	26	23 (88%)	13 (50%)	KE
EVANS (1961)	40	37 (92%)	23 (57%)	KE
KALLIO (1961)	11	11 (100%)	5 von 8: (62%)	KE
STEIN (1964)	108	(95%)	(85%)	KE
PHILIPP u. STANGE (1957)	43	(60%)	(55%)	KE
Eigene Ergebnisse	55	50 (91%)	27 von 44: (61%)	KE

Unter Clomiphen - Therapie tritt wie nach der Keilexzision eine Normalisierung des Zyklus in über 3/4 der Fälle ein. Dagegen sind die mit Clomiphen erzielten Ergebnisse in der Sterilitätsbehandlung unter Berücksichtigung der genannten Vorbehalte bisher ungünstiger als nach der KE. Die von BETTENDORF, BRECKWOLDT, BORDASCH u. NEALE (1968) angegebene Häufigkeit von Abortus beträgt bei Clomiphen - Behandlung etwa 30% und ist damit größer als bei unseren Patientinnen nach KE: unter 33 ausgetragenen Schwangerschaften waren 5 Abortus (etwa 15%).
Bisher erfolgte noch keine Mitteilung über Komplikationen nach der KE. Die Zahl der Nebenwirkungen des Clomiphens ist bei Verabreichung von 50-100 mg über 10 Tage geringer als bei kurzfristiger höherdosierter Anwendung (BETTENDORF u. Mitarb., 1968), doch sind auch bei diesem Dosierungsschema noch Nebenwirkungen bei jeweils etwa 10% der behandelten Frauen aufgetreten: Schmerzen im Unterbauch, aufsteigende Hitze, Ovarvergrößerungen, sowie vereinzelt Flimmerskotome und Doppelbilder. GREENBLATT, ZARATE u. MAHESH (1968) beobachteten Zystenbildungen in den Ovarien bei 11 (26%) von 42 mit Clomiphen behandelten Frauen.
Ein Vergleich der beiden Behandlungsmethoden des SLS ist in Anbetracht der wenigen bisher veröffentlichten Untersuchungen über Clomiphen verfrüht. Die bisherigen Ergebnisse der Clomiphen - Behandlung rechtfertigen eine Ablehnung der bewährten operativen Therapie des STEIN-LEVENTHAL - Syndroms noch nicht.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Literaturübersicht wird ergänzt durch eine Aufstellung prä- und postoperativer Befunde von 55 Patientinnen, die von 1957-1967 wegen Verdacht auf STEIN-LEVENTHAL - Syndrom an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit Keilexzisionen aus beiden Ovarien behandelt wurden. Nach der Keilexzision sind 91% der Patientinnen regelmäßig menstruiert und bei bisher 61,5% der verheirateten Frauen Graviditäten eingetreten. 27 Frauen wurden insgesamt 35 Mal schwanger. In 15% endete die Schwangerschaft als Abort. Unter 28 Partus befanden sich 12 Mädchen (43%) und 16 Knaben (57%). 2 Mal (7%) mußte eine abdominale Schnittentbindung durchgeführt werden, 93% der Kinder kamen durch Spontangeburt zur Welt. 78% der bisher beobachteten Graviditäten traten 1-3 Jahre nach der Keilexzision ein. Je länger die Keilexzision zurückliegt, desto geringer werden die Konzeptionschancen, doch haben wir noch bis zu 8 Jahren nach der Keilexzision auftretende Graviditäten bemerkt.

Bei der Behandlung des STEIN-LEVENTHAL - Syndroms mit Clomiphen sind unerwünschte Nebenwirkungen bei ca. 30% der Patientinnen aufgetreten; im Gegensatz dazu wurden bisher keine Nebenwirkungen der KE beschrieben.

Die präoperative Bestimmung der 17-Ketosteroid - Ausscheidung im Urin ergab bei postoperativ sterilen Patientinnen durchschnittlich höhere Werte als bei postoperativ gravide gewordenen Frauen. Präoperativ stark erhöhte 17-Ketosteroid - Werte trüben die Voraussage bezüglich der Sterilität. Nach der KE war bei allen Patientinnen ein Absinken der 17-Ketosteroid - Ausscheidung festzustellen.

Der Hirsutismus bleibt postoperativ meist unverändert bestehen.

Ein Zusammenhang zwischen prä- und postoperativen klinischen Befunden einerseits und dem Einfluß der KE auf die Sterilität andererseits konnte nicht nachgewiesen werden. Auch die histologische Untersuchung der Ovarien erlaubt im Einzelfall keine prognostischen Aussagen über eine Beeinflussung der Sterilität durch die KE.

Es wurden nur 3 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe und dem Symptomenkomplex der polyzystisch vergrößerten Ovarien und Sterilität behandelt, doch sind die Operationsergebnisse bei dieser Gruppe nicht ungünstiger als bei Patientinnen mit ursprünglich unauffälliger Zyklusanamnese und später aufgetretener Oligomenorrhoe.
Eine Verminderung der Operationserfolge durch präoperative Behandlungsversuche mit Östrogen-Gestagen - Kombinationspräparaten, Kortikoiden und Gonadotropinen ist nicht zu befürchten.
Ein Vergleich des Sexualverhaltens der Patientinnen mit einer nicht nach medizinischen Gesichtspunkten ausgewählten Population ergab eine weitgehende Übereinstimmung. Eine Störung des Sexualverhaltens als Ursache oder Wirkung des STEIN-LEVENTHAL - Syndroms ist nicht nachweisbar.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AXELROD, L.R., GOLDZIEHER, J.W.
   The polycystic ovary.III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue.
   J.Clin.Endocrinol. & Metab. 22 (1962), 431-440
2. BAULIEU, E.E., MAUVAIS-JARVIS, P., CORPECHOT, L.
   Steroid studies in a case of Stein-Leventhal Syndrome with hirsutism.
   J.Clin.Endocrinol. & Metab. 23 (1963), 374-382
3. BENEDICT, P.H., COHEN, R.B., COPE, O., SCULLY, R.E.
   Ovarian and adrenal morphology in cases of hirsutism or virilism and Stein-Leventhal Syndrome.
   Fertil. Steril. 13 (1962), 380-395
4. BETTENDORF, G., BRECKWOLDT, M., BORDASCH, C., NEALE, C.
   Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen.
   Dt.med.Wschr. 20 (1968), 995-1002
5. BETTENDORF, G., BRECKWOLDT, M., CZYGAN, P.J.
   Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Clomiphen.
   Gebh. u. Frauenheilk. 25 (1965), 673-694
6. BLEWETT, E.K.
   A critique of the Stein-Leventhal Syndrome
   Amer.J.Obstet.Gynec. 82 (1961), 351-360
7. BURGER, K., DUBRAUSZKY, V.
   Polycystische Ovarien mit Hirsutismus.
   Gebh. u. Frauenheilk. 13 (1953), 914-921
8. CAROLLO, F., FIORINO, S.
   Risultati del trattamento operatorio della sindrome di Stein-Leventhal.
   Clin.ginec. (Catania) 6 Suppl. 1 (1964), 692-711
9. CHAMBERLAIN, G.
   Stein-Leventhal Syndrome.
   Brit.med.J. 1 (1964), 96-98
10. CULINER, A., SHIPPEL, S.
    Virilism and theca-cell-hyperplasia of ovary: Syndrome.
    J.Obst.& Gynaec.Brit.Emp. 56 (1949), 439-445

11. DELSON, B.
Nonneoplastic ovarian cysts; their relation to spiral arteries in the human ovary.
Amer.J.Obstet.Gynec. 57 (1949), 1120-1132

12. ELLET, R.P. jr., BARNES, D.D.
The Stein-Leventhal Syndrome. A review and case reports.
Amer.J.Obstet.Gynec. 74 (1957), 1201-1209

13. EREZ, N., YENEN, E.
A case of adrenogenital syndrome (adrenal pseudohermaphroditism) with subsequent pregnancy.
Amer.J.Obstet.Gynec. 76 (1958), 877-882

14. EVANS, T.N.
Problems in the surgical management of polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal Syndrome). (Symposion).
Surg.Clin.N.Amer. 41 (1961), 1389-1399

15. EVANS, T.N., RILEY, G.M.
Polycystic ovarian disease (stein-Leventhal Syndrome). Etiology and rationale for surgical treatment.
Amer.J.Obstet.Gynec. 12 (1958), 168-178

16. EVANS, T.N., RILEY, G.M.
Polycystic ovarian disease.
Amer.J.Obstet.Gynec. 80 (1960), 873-888

17. FRADIN, J., ISIDOR, P., DELHOMME, J.
Tentative de corrélation anatomo-clinique des sydromes steiniennes et para-steiniennes.
C.R.Soc.Franc.Gynec. 35 (1965), 195-209

18. GALLAGHER, T.F., KAPPAS, A., HELLMANN, H., LIPSETT, M.B., PEARSON, O.H., WEST, C.D.
Adrenocortical hyperfunction in 'idiopathic' hirsutism and the Stein-Leventhal Syndrome.
J.Clin.Invest. 37 (1958), 794-

19. GEMZELL, C.A., DICZFALUZY, G., TILLINGER, G.
Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH).
J.Clin.Endocr. 18 (1958), 1333-1348

20. GIESE, H., SCHMIDT, G.
Studenten - Sexualität,
Rowohlt - Verlag, Reinbek (1968)

21. GOVAN, A.D.T., MURKHERJEE, C.L.
Maternal toxaemia and foetal ovarian activity; preliminary observations.
J.Obst.& Gynaec.Brit.Emp. 57 (1950), 525-529

22. GREENBLATT, R.B.
Cortisone in treatment of the hirsute woman.
Amer.J.Obst.Gynec. 66 (1953), 700-710

23. GREENBLATT, R.B., BALDWIN, K.R. in
ASTWOOD, E.B. (ed.): Clinical Endocrinology, Vol. 1, Grune & Stratton, New York (1960), 498

24. GREENBLATT, R.B., BARFIELD, W.E., JUNGCK, E.C., RAY, A.W.
Induction of ovulation with MRL / 41.
J.A.M.A. 178 (1961), 101-104

25. GREENBLATT, R.B., ZARATE, A., MAHESH, V.B. in
ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E. (ed.): Clinical Endocrinology, Grune & Stratton, New York (1968) London, 630-642

26. HEGGLIN, R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme Verlag Stuttgart (1967), 2

27. HEIZER, H.
Das Stein'sche Syndrom.
Gebh. u. Frauenheilk. 13 (1953), 167-174

28. HENI, F., GÖBEL, P.
Familiärer postpuberaler Hirsutismus.
Endokrinologie 37 (1959), 230-236

29. HENI, F., KLAUS, D. in
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 7, hrsg. von SCHWALM, H. u. DÖDERLEIN, G.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1967)

30. HERRMANN, W.F., BUCKNER, F., McL. Morris, J.
The problem of 'mild' adrenal hyperplasia.
Fertil. & Steril. 11 (1960), 74-86

31. HERTIG, A.G., GORE, H. in
ANDERSON, W.A.D. (ed.): Pathology, Vol. II, 5th ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, (1966)

32. INGERSOLL, F.M. in
MEIGS, J.V., STURGIS, S.H. (ed.):
Progress in Gynecology, Grune & Stratton,New York (1957)

33. INGERSOLL, F.M., McDERMOTT, V.W.
Bilateral polycystic ovaries; Stein-Leventhal Syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 60 (1950), 117-125

34. ISRAEL, S.L., RAKOFF, A.E. in
Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol.8 No.1, March 1965
Harper and Row publ.

35. JACKSON, R.L., DOCKERTY, M.B.
The Stein-Leventhal Syndrome: Analysis of 43 cases with special references to association with endometrial carcinoma.
Amer.J.Obstet.Gynec. 73 (1957), 161-173

36. JAILER, J.W., GOLD, J.J., VANDE WIELE, R., LIEBERMAN, S.
17 -hydroxyprogesterone and 21-desoxyhydrocortisone; their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism.
J.Clin.Invest. 34 (1955), 1639-1646

37. JOHANSSON, C.-J.
Clinical studies on sterile couples with special reference to the diagnosis, etiology and prognosis of infertility.
Acta obstet. gynec.scandinav. 36 (Suppl. 5), 7-168

38. JONES, R.V.
Ovarian histology in the Stein-Leventhal Syndrome.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 69 (1962), 260-265

39. KALLIO, H.
Medullary resection of the ovaries in treatment of the Stein-Leventhal Syndrome. Report of 11 cases.
Acta obstet. gynec.scandinav. 40 (1961), 16-25

40. KASE, N., KOWAL, J., SOFFER, L.J.
In vitro production of testosterone and androstendione in normal and Stein-Leventhal ovaries.
Acta endocr. (Kbh.) 44 (1963), 8-14

41. KEETEL, W.C., BRADBURY, J.T., STODDARD, F.S.
Observations on the polycystic ovary syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 73 (1957), 954-965

42. KÖNIG, P.A.
Klinik und Therapie, Histologie und Enzym-Histochemie bei Stein-Leventhal - Syndrom.
Die Medizin.Welt 7 (1964), 351

43. KORENMANN, S.G., KIRSCHNER, M.A., LIPSETT, M.B.
Testosterone - production in normal and virilized women and in women with the Stein-Leventhal Syndrome or idiopathic hirsutism.
J. Clin.Endocrinol.& Metab. 25 (1965), 798-803

44. LANTHIER, A., SANDOR, Th.
The urinary excretion of pregnandiol and pregnanetriol in thepolycystic ovary syndrome (Stein-Leventhal Syndrome).

45. LEON, N., NEVES e CASTRO, M., DORFMAN, R,I.
Biosynthesis of testosterone by a Stein-Leventhal ovary.
Acta endocr. (Kbh.) 39 (1962), 411-414

46. LEVENTHAL, M.L.
The Stein-Leventhal Syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 76 (1958), 825-838

47. LEVENTHAL, M.L.
Functional and morphologic studies of the ovaries and suprarenal glands in the Stein-Leventhal Syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84 (1962), 154-164

48. LEVENTHAL, M.L., SCOMMEGNA, A.
Multiglandular aspects of the Stein-Leventhal Syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 87 (1963), 445- 454

49. LIMA, G.R. de , DELASSIO, D., LUISI, A.
Stein-Leventhal Syndrom und Adenocarcinoma endometrii.
Vorstellung eines Falles.
Matern. e Inf. (S.Paulo) 24 (1965), 49-62

50. LIPSETT, M.B., RITER, B.
Urinary ketosteroids and pregnantriol in hirsutism.
J.Clin.endocr. 20 (1960), 180-186

51. MAHESH, V.B., GREENBLATT, R.B.
Physiology and pathogenesis of the Stein-Leventhal Syndrome.
Nature 191 (1961), 888-890

52. MAHESH, V.B., GREENBLATT, R.B.
Isolation of dehydroepiandrosterone and 17α-OH-Δ^5-pregnenolone from the polycystic ovaries of the Stein-Leventhal Syndrome.
J.Clin.Endocrinol.& Metab. 22 (1962), 441-448

53. MAHESH, V.B., GREENBLATT, R.B.
The in vivo conversion of DHA and androstendione to testosterone in the human.
Acta endocr. 41 (1962), 400-406

54. MAHESH, V.B., GREENBLATT, R.B., AYDAR, C.K., ROY, S.
Secretion of androgens by the polycystic ovary and its significance.
Fertil.& Steril. 13 (1962), 513-530

55. MEAKER, S.R.
Ovarian resection for relief of sterility.
Fertil. & Steril. 1 (1950), 293-305

56. MIECZNIKOWSKI, A., BROMBOSZCZ, A.
Pregnancy and delivery in a woman with Stein-Leventhal Syndrome despite two separate cuneiform section of ovaries.
Endocr.pol. 15 (1964), 339-341

57. NETTER, A., MUSSET, R., YANOTTI, S.
Syndrome de Stein-Leventhal. Etudes sur l'étiologie, la pathogénie et le traitement.
Rev.franc.Gynéc. 58 (1963), 671-698

58. PERLHOFF, W.H., CHANNICK, B.J.
Effect of prednisone on abnormal menstrual function.
Amer.J.Obstet.Gynec. 77 (1959), 139-143

59. PERLHOFF, W.H., CHANNICK, B.J., HADD, H.E., NODINE, J.H.
The Stein-Leventhal ovary. A manifestation of hyper-adrenocorticism.
Fertil.& Steril. 9 (1958), 247-255

60. PHILIPP, E., STANGE, H.-H.
Das polyzystische Ovarium.
Dtsch.med.Wschr. 79 (1954), 1519-1522 u. 1528-1529

61. PHILIPP, E., STANGE, H.-H.
Behandlung und Behandlungserfolge beim Stein-Leventhal Syndrom.
Med.Klinik (1957), 2120-2122

62. PLATE, W.P.
Hirsutism in ovarian hypertrichosis.
Acta endocr. 8 (1951), 17-32

63. PRUNTY, F.T.G., BROOKS, R.V., MATTINGLY, D.
Development of hirsutism after puberty.
Brit.med.J. 2 (1958), 1554-1557

64. RAKOFF, A.E.
Questions and answers.
Internat.J.Fertil. 2 (1957), 350-351

65. RAMOS, A.V.
Syndrom der Polyzystenovarien.
An.bras.Ginec. 58 (1964), 355-392

66. REYCRAFT, J.L.
Surgical treatment of ovarian dysfunctions.
Amer.J.Obstet.Gynec. 35 (1938), 505-512

67. REYNOLDS, S.R.M.
Distortion of the spiral artery in the ovary associated with hemorrhagicum cysts.
Endocrinology 40 (1947), 388-394

68. ROBERTS, D.W.T., HAINES, M.
Is there a Stein-Leventhal Syndrome?
Brit.med.J. 1 (1960), 1709-1711

69. ROTTINGHUIS, H.
L'hirsutisme dans le syndrome de Stein-Leventhal.
Gynaecologia 134 (1952), 108-116

70. RYAN, K.J., SMITH, O.W.
Biogenesis of steroid hormones in the human ovary.
Recent Progress in Hormone Research 21 (1965), 367-409

71. SCHWALM, H. in
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 1, hrsg. von SCHWALM, H. u. DÖDERLEIN, G.
Verlag Urban & Schwarzenberg München - Berlin (1964)

72. SHEARMAN, R.P., COX, R.I.
Clinical and chemical correlations in the Stein-Leventhal Syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 92 (1965), 747-754

73. SHORT, R.
Defective biosynthesis of ovarian steroids in the Stein-Leventhal Syndrome.
Brit.med.J. 1 (1961), 1724-1727

74. SIEGLER, M.A.
A unilateral ovary with polycystic disease.
Amer.J.Obstet.Gynec. 64 (1952), 431-433

75. SIEGLER, S.L.
Fertility in women.
Philadelphia (1944) 357-359
J.B. Lippincott Company

76. SMITH, O., RYAN, K.J.
Estrogen in the human ovary.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84 (1962), 141-153

77. SOMMERS, S.C., WADMANN, P.J.
Pathogenesis of polycystic ovaries.
Amer.J.Obstet.Gynec. 72 (1956), 160-169

78. STAEMMLER, H.-J., SACHS, L.
Papierchromatographische Fraktionierung der C_{17}-Ketosteroide bei Ovarialinsuffizienz und verschiedenen Formen der Maskulinisierung.
Arch.Gyn. 197 (1963), 612-658

79. STANGE, H.-H.
Zur Morphologie, Klinik und Genese der großen grauen Ovarien (Stein-Leventhal - Syndrom).
Z.Gebh.u.Gynäkol. 148 (1957), 16-82

80. STANGE, H.-H., SCHAUMKELL, K.W.
Die Reaktion polyzystischer Ovarien (Stein-Leventhal - Syndrom) auf Verabfolgung gonadotroper Hormone.
Z.Gebh.Gynäkol. 151 (1958), 113-129

81. STARKOVA, N.T., SMIRNOVA, S.A.
On surgical treatment of Stein-Leventhal - Syndrom.
Probl.Endocr.Gormonoter. 10 Nr.3 (1964), 47-51

82. STEIN, I.F.
Hirsutism.
Brit.med.J. 1 (1959), 301

83. STEIN, I.
Duration of fertility following ovarian wedge resection, Stein-Leventhal Syndrome.
West.J.Surg. 72 (1964), 237-242

84. STEIN, I.F., LEVENTHAL, M.L.
Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries.
Amer.J.Obstet.Gynec. 29 (1935), 181-191

85. STERBA, R., STURMA, J.
Neue Aspekte in der Diagnostik, Therapie und Klassifikation des Stein-Leventhal - Syndroms.
Zbl.Gyn. 85 (1963), 879-886

86. TACCHI, D., LIND, T.
In defence of the Stein-Leventhal Syndrome.
J.Obstet.Gynec.Brit.Commonwealth 75 (1968), 322-326

87. TRAISSAC, R., TRAISSAC, L., SOULEAU, ., MALGOUYAT, M.
Le Stein-Leventhal existe-t-il? Peut-être oui.
C.R.Soc.Gynéc. 35 (1965), 227-230

88. TURNER, S.J.
Bilateral microcystic degeneration of ovaries and masculinizing syndrome.
Amer.J.Obstet.Gynec. 46 (1943), 295-298

89. VARA, P. NIEMINEVA, K.
Small-cystic degeneration of ovaries as an incidental finding in gynecological laparotomies.
Acta obstet.gynec.scandinav. 31 (1952), 94-107

90. VERE, R.D.de , DEMPSTER, K.R.
A case of the skin Stein-Leventhal Syndrome associated with carcinoma of the endometrium.
J.Obstetr. (Altrincham) 60 (1953), 865-867

91. VILLAR, J., AUDIT, J., BERNARD, J.
Le syndrome de Stein-Leventhal existe-t-il? Peut-être non.
C.R.Soc.franc.Gynéc. 35 (1965), 217-224

92. WARFIELD, C.J., SHERER, M.G.
Stein-Leventhal Syndrome.
Sth.med.J. 58 (1965), 333-336

93. ZUSPANN, P.
The effect of maternal toxemia on fetal gonadal activity.
Amer.J.Obstet.Gynec. 66 (1953), 46-53

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1943 wurde ich, Hans Strasser, als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Strasser und seiner Ehefrau Dr. med. Marianne, geb. Hesse, in Freiburg i. Brg. geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in Altburg Kreis Calw erfolgte 1954 der Wechsel zum Hermann-Hesse-Gymnasium in Calw. Die dortige Schulzeit wurde durch ein Austauschjahr in den USA unterbrochen, wo ich die Senior class einer Oberschule in New York besuchte. 1963 bestand ich das Abitur und leistete anschließend den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.
Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, wo ich im Oktober 1966 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester studierte ich in Hamburg und Tübingen. Am 5. Februar 1970 legte ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen ab.